

Aus dem Institut für Klinische Neuroimmunologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktoren: Prof. Dr. R. Hohlfeld; Prof. Dr. M. Kerschensteiner



**Saisonale Variabilität von Vitamin D-Serumspiegeln und
Assoziation mit dem Erkrankungsverlauf und der
klinischen Krankheitsaktivität bei Patienten mit
Multipler Sklerose.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christina Hartl

aus

Aichach

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Tania Kümpfel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Florian Heinen Prof. Dr. Armin Giese
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, M.Sc. Dr. rer. nat. Dipl. - Stat. Viola Obermeier
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	18.10.2018

Meiner Schwester Anna

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1 EINLEITUNG	4
1.1 Multiple Sklerose.....	4
1.2 Epidemiologie.....	4
1.3 Klinik	6
1.3.1 Verlaufsformen.....	6
1.3.2 Symptome	8
1.3.3 Messung des Behinderungsgrades	10
1.3.4 Diagnosekriterien	10
1.4 Histopathologie und Immunopathogenese	10
1.5 Ätiologie	12
1.5.1 Gene.....	12
1.5.2 Umweltfaktoren	13
1.5.2.1 Virale Infektionen	13
1.5.2.2 Rauchen.....	14
1.5.2.3 Vitamin D-Mangel	14
1.6 Therapie der Multiplen Sklerose.....	16
1.6.1 Symptomatische Therapie.....	16
1.6.2 Schubtherapie	17
1.6.3 Verlaufsmodifizierende Therapie.....	17
2 FRAGESTELLUNG	19
3 PATIENTEN UND METHODEN.....	20

3.1 Patientenkollektiv.....	20
3.2 Datenerhebung.....	20
3.3 Vitamin D-Messung	21
3.4 Statistik.....	22
 4 ERGEBNISSE	 25
4.1 Beschreibung der Patientenpopulation.....	25
4.1.1 Einteilung in Diagnosegruppen	25
4.1.2 Klinische Beschreibung der Patientenpopulation.....	28
4.1.2.1 Basischarakteristika der gesamten Patientengruppe	28
4.1.2.2 Basischarakteristika der MS-Patienten	28
4.2 Zeigen Vitamin D-Werte saisonale Schwankungen?	30
4.3 Haben MS-Patienten niedrigere Vitamin D-Werte als Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen oder nicht-autoimmunen Erkrankungen?	31
4.4 Sind die Vitamin D-Werte abhängig vom Erkrankungsverlauf der MS ?	35
4.5 Haben MS-Patienten mit niedrigeren Vitamin D-Werten höhere EDSS-Werte?	36
4.6 Sind die Vitamin D Serum-Werte mit der klinischen Krankheitsaktivität in Form von Erkrankungsschüben assoziiert?	39
 5 DISKUSSION	 45
5.1 Einflussfaktoren des Vitamin D-Serumspiegels.....	45
5.2 Saisonale Schwankungen der Vitamin D-Werte	47
5.3 Vitamin D-Werte von MS- und non-MS-Patienten	47
5.4 Vitamin D-Werte und Erkrankungsverlauf der MS	49
5.5 Vitamin D und EDSS	50
5.6 Vitamin D und Schubprävalenz.....	51
5.6.1 Vitamin D-Mangel der MS-Patienten.....	51
5.6.2 Saisonale Variabilität der Vitamin D-Serumwerte von MS-Patienten	52

5.6.3 Inverse Assoziation zwischen Vitamin D-Serumwerten und Schubprävalenz	53
5.6.4 Saisonale Verteilung der Schubprävalenzen	54
5.6.5 Limitationen der Untersuchung.....	57
5.7 Ausblick.....	60
 6 ZUSAMMENFASSUNG	 62
 7 LITERATURVERZEICHNIS	 64
 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	 84
 9 TABELLENVERZEICHNIS	 85
 10 DANKSAGUNG	 86
 11 ANHANG.....	 87
 Eidesstattliche Versicherung.....	 97

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

25-OH-Vitamin-D₃	Calcidiol
AK	Antikörper
Anm.	Anmerkung
B-Zelle	Bursa fabricii-Zelle
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index
Bzgl.	Bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise
CD	Cluster of differentiation
CYP	Cytochrom P
D.h.	Das heißt
DBP	D-Stelle des Albumin-Promoter bindenden Proteins
DHCR7	7-Dehydrocholesterol-Reduktase
DMT	Disease modifying therapy
EAE	Experimental autoimmune encephalitis
EBNA	Epstein-Barr-Virus Nukleäres Antigen
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded disability status scale
HHV	Humanes Herpesvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HSV	Herpes simplex-Virus
IBM	International Business Machines Corporation
IDS	Immuno Diagnostics Systems
Ig	Immunglobulin
IL2	Interleukin 2
Im	Intramuskulär
IM	Infektiöse Mononukleose

IU	International unit
IVIg	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
LC-MS/MS	Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
M	Mittelwert
MBP	Basisches Myelinprotein
ml	Milliliter
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
n	Anzahl (number)
N	Anzahl (number) der in Berechnung eingegangenen Patienten
NEDA	no evidence of disease activity
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
o.J.	ohne Jahr
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
PEG-IFN-β1a	Pegyliertes Interferon-beta1a
PNS	Peripheres Nervensystem
PP-MS	Primary-progressive Multiple Sclerosis (Primär-progrediente Multiple Sklerose)
PR-MS	Progressive-relapsing Multiple Sclerosis (Progrediente-schubförmige Multiple Sklerose)
Q1	Kalendermonate Januar-März
Q2	Kalendermonate April-Juni
Q3	Kalendermonate Juli-September
Q4	Kalendermonate Oktober-Dezember

R	Ausgeschlossene Patienten, da im Schub bzw. keine Angabe zu Schubereignis oder fehlende Angabe zu EDSS
RP-MS	Relapsing-progressive Multiple Sclerosis (Schubförmig-progrediente Multiple Sklerose)
RR-MS	Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (Schubförmige Multiple Sklerose)
s.	siehe
S.	Seite
Sc	Subkutan
SD	Standardabweichung
SP-MS	Secondary-progressive Multiple Sclerosis (Sekundär-progrediente Multiple Sklerose)
T-Zelle	Thymus-Zelle
Th-Zelle	T-Helfer-Zelle
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
UVB –Strahlung	Ultraviolettstrahlung vom Typ B
V.a.	Verdacht auf
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VEP	Visuell evozierte Potentiale
Vs.	Versus
X	Fehlende Angaben
ZNS	Zentrales Nervensystem
μg	Mikrogramm

1 EINLEITUNG

1.1 Multiple Sklerose

Seraina Mischol galt lange Zeit als hoffnungsvolle Skilangläuferin der Schweiz. Nach ihrer Teilnahme an den Olympischen Spielen im Jahr 2006 schien ihrer Karriere nichts mehr im Wege zu stehen. Doch dann kam die Krankheit: Im September 2011 bemerkte Seraina Mischol die Symptome eines Klinisch Isolierten Syndroms (KIS) bei sich, einer Vorstufe der Multiplen Sklerose. Trotz der anfänglichen Ambition ihre Karriere fortzusetzen, musste sie 2012 ihren Rücktritt erklären (Steffen 2011; Mischol 2012). Dies ist nur ein Beispiel dafür wie einschneidend die Krankheit Multiple Sklerose das Leben eines Betroffenen verändern kann. Und selbst rund 100 Jahre nach der Erstbeschreibung der Krankheit bleiben viele medizinische Fragen noch ungelöst, v.a. die der Ursache.

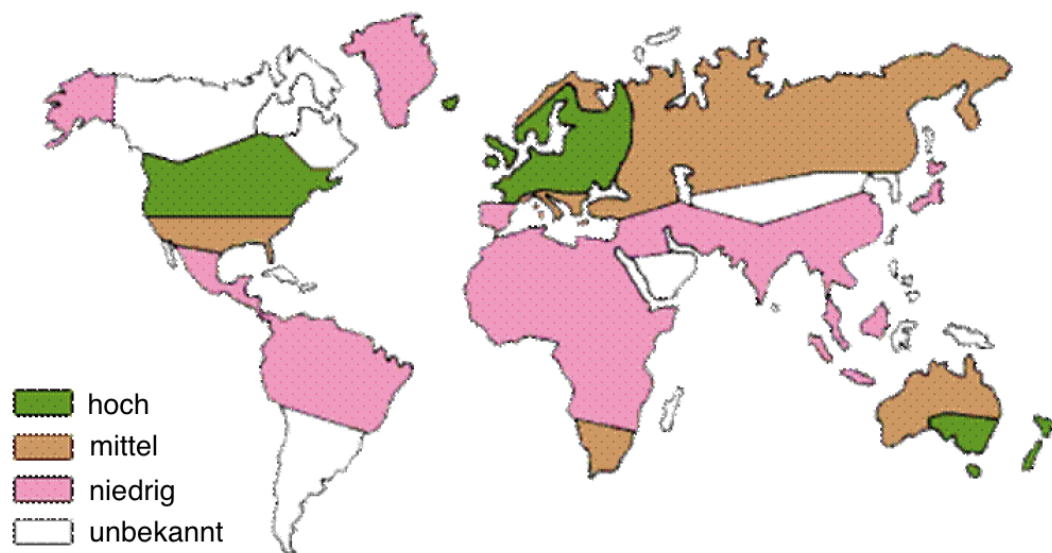
1.2 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung, die eine bleibende körperliche Beeinträchtigung im jungen Erwachsenenalter bedingt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014).

Rund 2,5 Millionen Menschen weltweit leiden an dieser Erkrankung; allein in Deutschland geht man von mindestens 130.000 Erkrankten aus (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. o.J.). Aktuelle Hochrechnungen des Bundesversicherungsamtes in Bonn belaufen sich sogar auf über 200.000 Betroffene in Deutschland (Petersen et al. 2014).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Besonders prädisponiert für MS scheint das weibliche Geschlecht zu sein, das aktuellen Hochrechnungen zufolge dreimal so häufig betroffen sein soll als das männliche Geschlecht (Alonso & Hernán 2008). Auch das Prädilektionsalter liegt bei Frauen etwas geringer als beim allgemeinen Durchschnitt (Flachenecker & Zettl 2015). Die Lebenserwartung ist um ca. 7-10 Jahre eingeschränkt (Brønnum-

Bemerkenswert ist die geographische Verteilung der MS-Prävalenzen (s. Abbildung 1). Kurtzke unterteilte diese in drei Gruppen (Niedrig-, Mittel- und Hochrisiko-Gebiete). Demnach zählt Europa zu den Gebieten mit hoher MS-Prävalenz (d.h. mit mindestens 30 MS-Fällen/100.000 Personen), darunter sind Skandinavien mit 50-105 Fällen/ 100.000 Personen und Großbritannien mit 87-287 Fällen/100.000 Personen führend (Flachenecker & Zettl 2015). Die Karte in Abbildung 1 verdeutlicht, dass das Erkrankungsrisiko mit der Nähe zum Äquator sinkt und jeweils polwärts zunimmt. Einen Erklärungsansatz hierfür liefert unter anderem die Hypothese, dass Länder mit hohen Prävalenzen ehemals von den Wikingern befahrene Gebiete sind, wobei diese Suszeptibilitätsgene verbreitet haben sollen (Flachenecker & Zettl 2015). Doch auch Umweltfaktoren scheinen ihren Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu nehmen, worauf Migrationsstudien hindeuten (s. 1.5.2).



5

1.3 Klinik

1.3.1 Verlaufsformen

Anlehnend an die Erstbeschreibung Charcot's Ende des 19.Jahrhunderts klassifizierten Lublin und Reingold 1996 den MS-Krankheitsverlauf in vier Typen (Lublin & Reingold 1996):

1. Die schubförmige MS, oder auch „relapsing-remitting MS“ (RR-MS) ist definiert durch klar abgrenzbare Schübe und anschließender vollständiger Remission der Symptomatik. Unter einem Schub (Exazerbation) wird jede klinische Verschlechterung bereits bestehender Symptomatik bzw. jede neu aufgetretene Klinik verstanden, die mindestens 24 Stunden andauert und durch eine validierte neurologische Untersuchung bestätigt wird. Die Symptomatik muss zudem mindestens 30 Tage Abstand zum vorherigen Schubereignis haben (Schumacher et al. 1965). Hiervon ausgeschlossen wird in der Regel jede klinische Symptomatik, die durch Temperaturerhöhungen und Infektionen provoziert wurde. Gelegentlich sind auch Residuen des Schubes in den Intervallen zwischen den einzelnen Schüben zu konstatieren, jedoch keine Krankheitsprogression (Lublin & Reingold 1996).
2. Die primär-progrediente MS (PP-MS) hingegen zeigt von Krankheitsbeginn an eine stetige Progression ohne schubförmige Verschlechterung. Eine Besserung der bisher eingetretenen Symptomatik sowie eine Stagnation der Progredienz sind nur gelegentlich zu beobachten (Lublin & Reingold 1996).
3. Die sekundär-progrediente MS (SP-MS) beginnt mit einem schubförmigen Verlauf und wandelt sich in eine progrediente Form mit möglichen überlagerten Schüben, Remissionen und Plateaus (Lublin & Reingold 1996).
4. Neben den drei Hauptformen ist auch noch die Zwischenform der „relapsing-progressive MS“ (RP-MS) bzw. „progressive-relapsing MS“ (PR-MS) zu erwähnen, deren Begriff uneinheitlich gebraucht wird. Im Allgemeinen wird darunter ein chronisch progredienter Krankheitsverlauf

mit komplett- oder teilremittierten Schüben verstanden (Lublin & Reingold 1996).

2013 erfolgte eine Überarbeitung dieser Verlaufsformen durch Lublin: Weiterhin wurde zwischen der MS mit Schüben und der progredienten MS unterschieden, zudem wurde auf die Berücksichtigung von Krankheitsaktivität und -progression, v.a. im Hinblick auf Prognose und Therapieentscheidungen, hingewiesen. Darüberhinaus wurde das „Klinisch isolierte Syndrom (KIS)“ als potentiell erste Präsentation einer MS berücksichtigt (Lublin et al. 2014).

In der klinischen Praxis wird das „Klinisch isolierte Syndrom (KIS)“ als zunehmend eigenständiger Begriff verwendet. Darunter ist eine erstmalige neurologische Symptomatik mit dem Hinweis auf ein demyelinisierendes Ereignis zu verstehen. Da diese sich aber zunächst monophasisch präsentiert, ist das Kriterium der zeitlichen Dissemination für die Diagnosestellung „Multiple Sklerose“ noch nicht erfüllt (Miller et al. 2004; Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014).

Der natürliche Krankheitsverlauf der MS beginnt bei über 80% der Betroffenen mit einer schubhaften Form (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014). Mit steigender Krankheitsdauer erhöht sich auch das Risiko für den Übergang in die ungünstigere sekundär-progrediente Verlaufsform. Nach 20 Jahren betrifft dies bereits 90% der Patienten (Trojano et al. 2003).

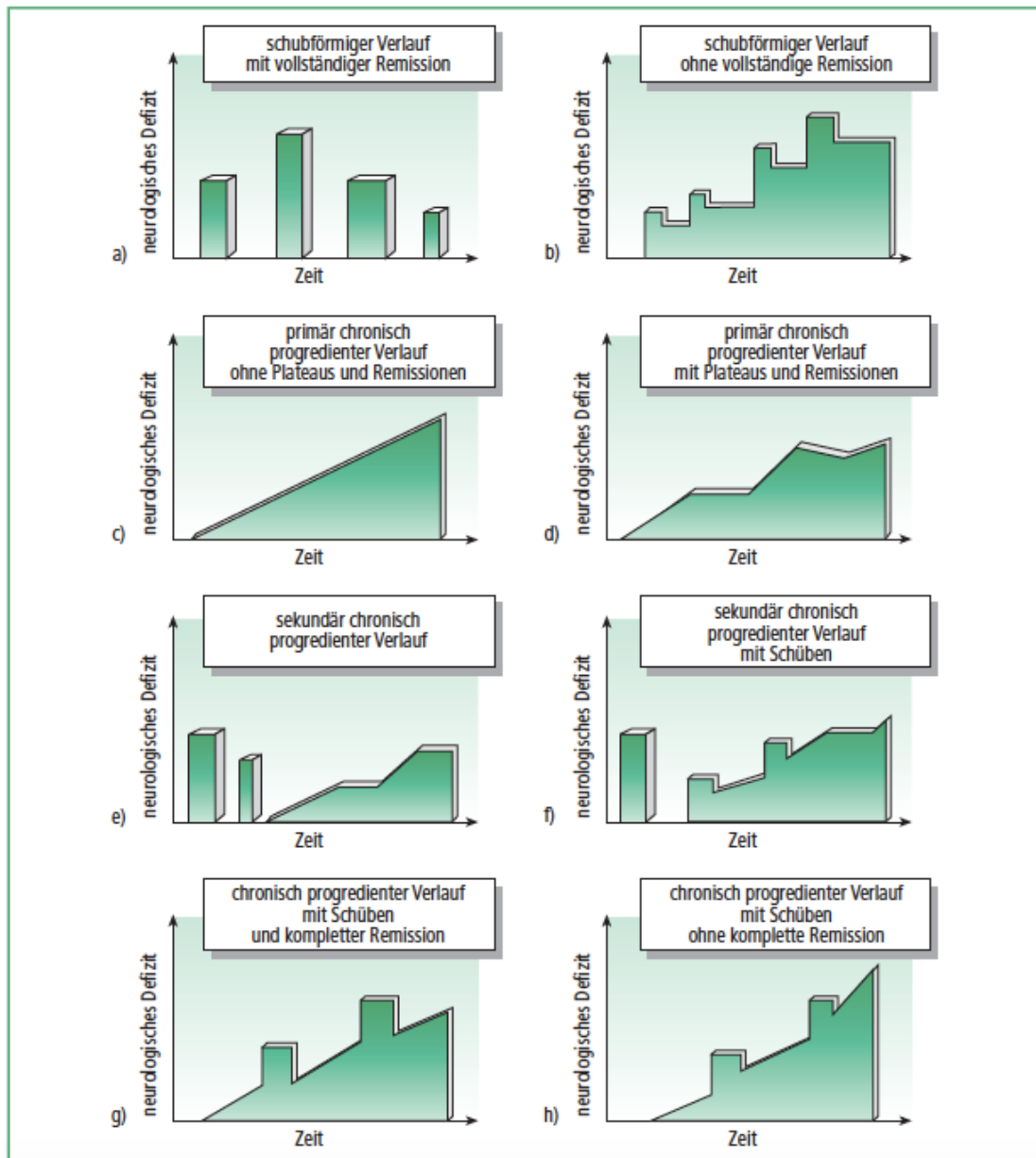


Abbildung 2: Verlauf der Multiplen Sklerose, modifiziert nach Lublin & Reingold 1996 (Flachenecker & Zettl 2015)

1.3.2 Symptome

Die Multiple Sklerose wird auch die Krankheit mit den tausend Gesichtern genannt. Sie kann grundsätzlich sämtliche, durch entzündliche Läsionen im ZNS erklärable, klinische Symptome hervorrufen. Läsionen können im gesamten ZNS auftreten, sowohl in der weißen als auch grauen Substanz (DeLuca et al. 2015). Prädilektionsstellen sind hierbei der Hirnstamm, das Rückenmark und Kleinhirn,

die Sehnerven und das periventrikuläre Marklager (Dargahi et al. 2017; Hoffmann et al. 2009). Demzufolge finden sich häufig Störungen der Motorik und Koordination, der Hirnnerven, insbesondere des Sehnervs, sensible Ausfälle, vegetative Funktionsstörungen und neuropsychologische Symptome (s. Abbildung 3) (Köhler & Hoffmann 2015).

Symptome	Nähere Beschreibung
Störungen der Motorik und Koordination	<ul style="list-style-type: none"> • Schwäche der Extremitäten • Spastik und Pyramidenbahnzeichen • Ataxie (zerebellär und spinal) • Tremor
Störungen im Bereich der Hirnnerven	<ul style="list-style-type: none"> • Optikusneuritis • Sehverschlechterung im Verlauf • Nystagmus, internukleäre Ophthalmoplegie • Diplopie • Dysarthrie, Dysphagie
Sensible Störungen, Schmerzen und paroxysmale Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr häufig Missempfindungen (Parästhesien) und Schmerzen (Dysästhesien) an Händen und Füßen • Störungen der Oberflächen- und Tiefensensibilität • Allodynie • Trigeminusneuralgie • Lhermitte-Zeichen
Vegetative Funktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Blasenentleerungsstörungen (imperativer Harndrang, später häufig Harninkontinenz) • Darmentleerungsstörungen • Sexuallunktionsstörungen
Neuropsychologische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Kognitive Defizite • Fatigue • Depressive Störungen

Abbildung 3: Die häufigsten Symptome der Multiplen Sklerose (Köhler & Hoffmann 2015)

1.3.3 Messung des Behinderungsgrades

Der Grad der neurologischen Behinderung wird international mit Hilfe des EDSS bestimmt. Der „Expanded Disability Status Scale (EDSS)“ wird nach Kurtzke anhand 8 verschiedener Funktionssysteme erhoben. Dabei kann ein Punktwert von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (Tod durch MS) erreicht werden (Kurtzke 1983). Einen Überblick über die einzelnen Funktionssysteme und die Erhebung des EDSS bietet Anhang 1.

1.3.4 Diagnosekriterien

Seit den 2001 erstmals formulierten und zuletzt 2010 revidierten McDonald-Diagnosekriterien (McDonald et al. 2001; Polman et al. 2005, 2011) werden neben den klinischen, Liquor- und VEP-Befunden (visuell evozierte Potentiale) auch die Befunde der Magnetresonanztomographie (MRT) in die Diagnosestellung miteinbezogen. Entscheidendes Kriterium für die Diagnose „Multiple Sklerose“ stellt der objektive Nachweis der zeitlichen und örtlichen Dissemination von Läsionen unter Ausschluss von Differentialdiagnosen dar.

1.4 Histopathologie und Immunopathogenese

Histopathologisch liegen der Multiplen Sklerose zwei Mechanismen zu Grunde:

1. **Demyelinisierung:** Wesentlicher Pathomechanismus der Multiplen Sklerose ist die chronisch-entzündliche Demyelinisierung. Darunter versteht man den Abbau der Isolationsschicht (Markscheide, Myelinscheide) der Nervenzellen im ZNS (Charcot JM 1868).
2. **Neurodegeneration:** Nicht nur die Myelinscheiden, sondern auch die Nervenzellen (Kornek and Lassmann 1999) und Axone an sich können von den degenerativen Prozessen betroffen sein (Anderson et al. 2008; Ferguson et al. 1997; Haines et al. 2012; Trapp et al. 1998). Weitergehende Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine irreversible neurologische

Schädigung bei MS-Patienten Ausdruck einer axonalen Schädigung ist (De Stefano et al. 1998; Truyen et al. 1996).

Diese Pathomechanismen können sich nicht nur in Form entzündlicher Plaques (Läsionen) in der weißen Substanz, sondern auch im Hirnkortex und der tiefliegenden grauen Substanz manifestieren (Bo et al. 2003; Kidd et al. 1999; Peterson et al. 2001). Dabei sind Läsionen der grauen Substanz v.a. bei Patienten mit einer chronischen MS zu finden (Kutzelnigg et al. 2005).

Immunhistologisch liegt diesen Pathomechanismen eine Autoreaktivierung peripherer T-Zellen zugrunde (Hohlfeld et al. 1995), die über das Zusammenspiel verschiedener Oberflächenproteine und Liganden die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren (M. Malik et al. 2008; Münzel and Williams 2013; Wanke et al. 2017). Nach erneuter Aktivierung der T-Zellen durch antigenpräsentierende Zellen wie Makrophagen, dendritische Zellen, B-Zellen als auch hirneigener Zellen wie Mikroglia und Astrozyten werden proinflammatorische Zytokine (Interleukin-2, Interferon- γ , Tumornekrosefaktor- α) produziert, wodurch eine komplexe Entzündungsreaktion aufrecht erhalten wird (Dargahi et al. 2017). Dabei sind auch die hirneigenen Zellen durch Phagozytose (Verdauung) und die Produktion weiterer Zytokine direkt an der Markscheidendestruktion beteiligt (Fischer et al. 2012).

Unter den T-Zellen spielen die CD4⁺ T-Helferzellen vom Th1-Typ eine entscheidende Rolle bei der Krankheitsentstehung (Gold et al. 2005; Hohlfeld et al. 1995). Aber auch zytotoxische CD8⁺ T-Zellen sind zahlreich im entzündlichen Infiltrat der MS-Läsion vertreten. Sie können Oligodendrozyten (Gliazellen, die die Myelinscheide bilden) direkt zytotoxisch schädigen (Jurewicz et al. 1998) und zur axonalen Schädigung beitragen (Bitsch et al. 2000). Ein weiterer Faktor, der an der Inflammation beteiligt ist, sind demyelinisierende Antikörper, die von aktivierten B-Zellen bzw. Plasmazellen produziert werden (Hauser et al. 2008). Diese Antikörper richten sich gegen Antigene an der Oberfläche von Myelinscheiden bzw. Oligodendrozyten, u.a. gegen das basische Myelinprotein (MBP) oder Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) (Egg et al. 2001; Genain et al. 1999; Reindl et al. 1999; Storch et al. 1998).

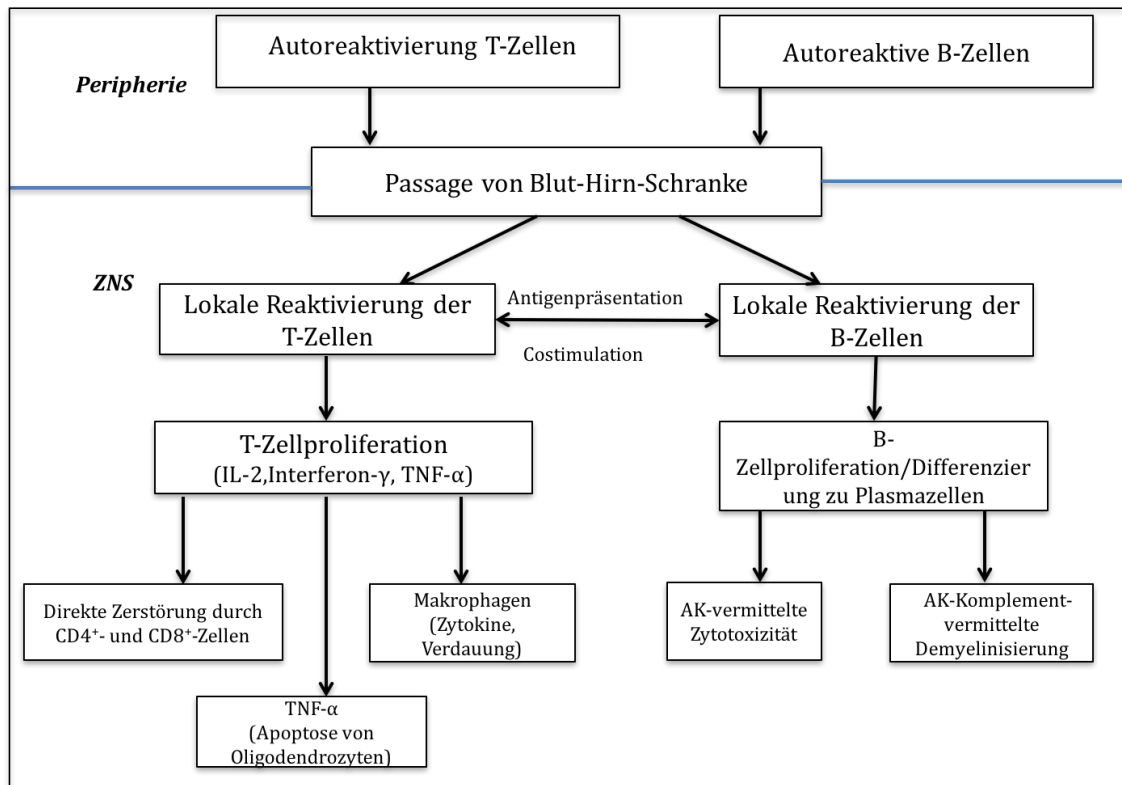


Abbildung 4: Pathophysiologisches Modell der Multiplen Sklerose (modifiziert nach Hoffmann et al. 2009) (Legende: IL-2=Interleukin 2, TNF- α =Tumornekrosefaktor- α , AK=Antikörper)

1.5 Ätiologie

1.5.1 Gene

Die Multiple Sklerose ist keine klassische Erbkrankheit, jedoch konnte eine familiäre Häufung der MS-Erkrankung bei 20% der Patienten nachgewiesen werden. Bestätigt wurde der vermutete genetische Einfluss auf die MS-Erkrankung durch Zwillingsstudien, die von einer Konkordanzrate von 25% bei monozygoten Zwillingen gegenüber einer Rate von 5% bei dizygoten Zwillingen berichteten (Compston & Coles 2008; Willer et al. 2003). Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine polygenetische Erkrankung, mit bereits über 100 identifizierten Genvarianten, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind (Sawcer et al. 2014). Darunter soll das humane Leukozytenantigen HLA-DRB1*15:01 (HLA-DR15) die größte Suszeptibilität für MS bedingen. Einer Studie zufolge soll das

relative Erkrankungsrisiko bei Nachweis dieses Gens um das 3-4 fache steigen (Epplen et al. 1997).

1.5.2 Umweltfaktoren

Migrationsstudien berichteten davon, dass Migranten aus einem Land mit hohem MS-Risiko nach Migration in ein Niedrigrisikoland das dortige MS-Risiko annahmen, sofern sie vor dem 15. Lebensjahr immigrierten (Gale & Martyn 1995). Dies deutete daraufhin, dass die Genese der MS nicht allein genetisch determiniert ist, sondern auch bestimmte Umweltfaktoren Einfluss auf das Erkrankungsrisiko nehmen. Im Folgenden werden drei Hauptrisikofaktoren der Multiplen Sklerose näher beleuchtet:

1. Virale Infektionen
2. Rauchen
3. Vitamin D-Mangel

1.5.2.1 Virale Infektionen

Während ein Zusammenhang zwischen Multipler Sklerose und Infektionen mit HSV-1 und -2, HHV-6, Varizellen, Mumps, Masern, Röteln aufgrund inkonsistenter Beweise nur vermutet werden kann, deuten die Ergebnisse zahlreicher Studien auf eine Verbindung zwischen EBV-Infektion und Multiple Sklerose hin (Almohmeed et al. 2013; Ascherio & Munger 2007; Levin et al. 2005; Nielsen et al. 2007). Almohmeed et al. stellten in ihrer Untersuchung fest, dass MS-Patienten signifikant häufiger anti-EBNA-IgG positiv waren als gesunde Probanden (OR 4.47, 95%-KI 3.26-6.11, $p < 0.0001$) (Almohmeed et al. 2013). Auch Ascherio & Munger et al. berichteten über ein 10-mal niedrigeres MS-Erkrankungsrisiko EBV-negativer Individuen im Vergleich zu Patienten, die sich in früher Kindheit mit EBV infiziert hatten. Zudem fanden sie Hinweise auf eine Beeinflussung des MS-Erkrankungsrisikos durch den Zeitpunkt der EBV-Infektion: Patienten, die sich erst in der Jugend oder später mit EBV infiziert hatten (und somit die für dieses Alter typische EBV-Manifestation in Form der Mononukleose aufwiesen), zeigten

ein 2-3-fach erhöhtes MS-Erkrankungsrisiko gegenüber in der Kindheit Infizierten. Die Risikoerhöhung gegenüber EBV-Negativen betrug sogar das 20-fache (Ascherio & Munger 2007).

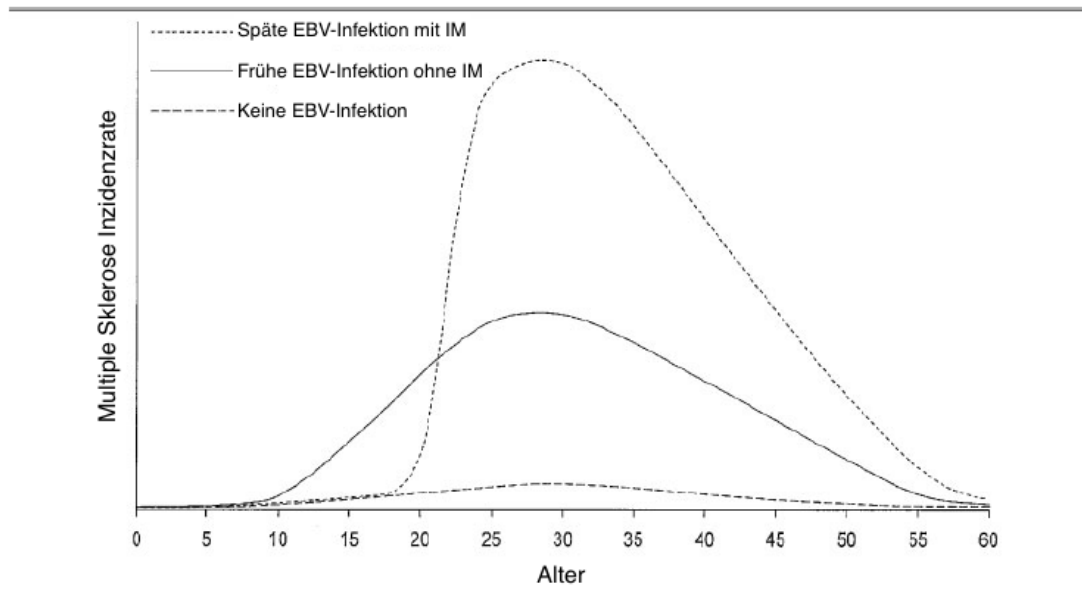


Abbildung 5: Darstellung der MS-Inzidenz in Bezug zur EBV-Infektion (modifiziert nach Thacker et al. 2006) (Legende: IM=infektiöse Mononukleose)

1.5.2.2 Rauchen

Sowohl passiv als auch aktiv Rauchen stellt einen Risikofaktor für eine MS-Erkrankung dar (Hedström et al. 2011; Hernán et al. 2001). Die Stärke des Zusammenhangs erwies sich bei Frauen geringer als bei Männern: Während rauchende Frauen im Schnitt ein 1.4 - 1.6 fach höheres Erkrankungsrisiko gegenüber Nicht-Raucherinnen hatten, erhöhte sich das Risiko bei rauchenden Männern um das ca. 1.8 fache – bei Riise et al. sogar um das 2.75 fache- gegenüber Nicht-Rauchern (Hedström et al. 2009; Hernán et al. 2001; Riise et al. 2003). Dabei stieg das Risiko mit der kumulativen Rauchexposition (Hernán et al. 2001).

1.5.2.3 Vitamin D-Mangel

Es wurde gezeigt, dass Vitamin D-Mangel mit erhöhter Krankheitsaktivität bzw. -progression einer MS sowie dem Auftreten einer Myelitis oder Optikusneuritis

einhergehen kann (Ascherio et al. 2014; Burton et al. 2016; Kimbrough et al. 2014; Malik et al. 2014). Möglicherweise könnten hier die immunmodulatorischen Eigenschaften von Vitamin D eine Rolle spielen: Zahlreiche Studien deuten daraufhin, dass Vitamin D anti-inflammatorisch und anti-proliferativ wirkt, indem es das angeborene Immunsystem unterstützt und die humorale sowie Zell-vermittelte Immunantwort inhibiert (Almerighi et al. 2009; Correale et al. 2009; Sloka et al. 2011; Széles et al. 2009). Vor allem angesichts des weit verbreiteten Vitamin D-Mangels in der deutschen Bevölkerung wird dieser auch zu einem brisanterem Thema in der MS-Forschung: In Deutschland weisen bis zu 61.6 % der erwachsenen Bevölkerung insuffiziente Vitamin D-Spiegel auf, d.h. Werte unter 20 ng/ml (nach Konversion der Studienergebnisse in ng/ml) (Rabenberg et al. 2015). Hierunter sind MS-Patienten besonders prädisponiert für eine Vitamin D-Insuffizienz, da sie aufgrund ihrer zeitweise oder dauerhaft eingeschränkten Mobilität und folglich reduzierten Aktivität am Sonnenlicht weniger Vitamin D produzieren können als die gesunde Bevölkerung. UVB-Strahlung stellt die Hauptquelle des humanen Vitamin D-Haushaltes dar: Während durch die tägliche Nahrungszufuhr nur 40-400 IU Vitamin D aufgenommen werden können (Yetley 2008), wird durch die 20-minütige Ganzkörperpersonnenexposition einer hellhäutigen Person während der Sommermonate mindestens 10.000 IU Vitamin D produziert (Holick 1995, 2004a).

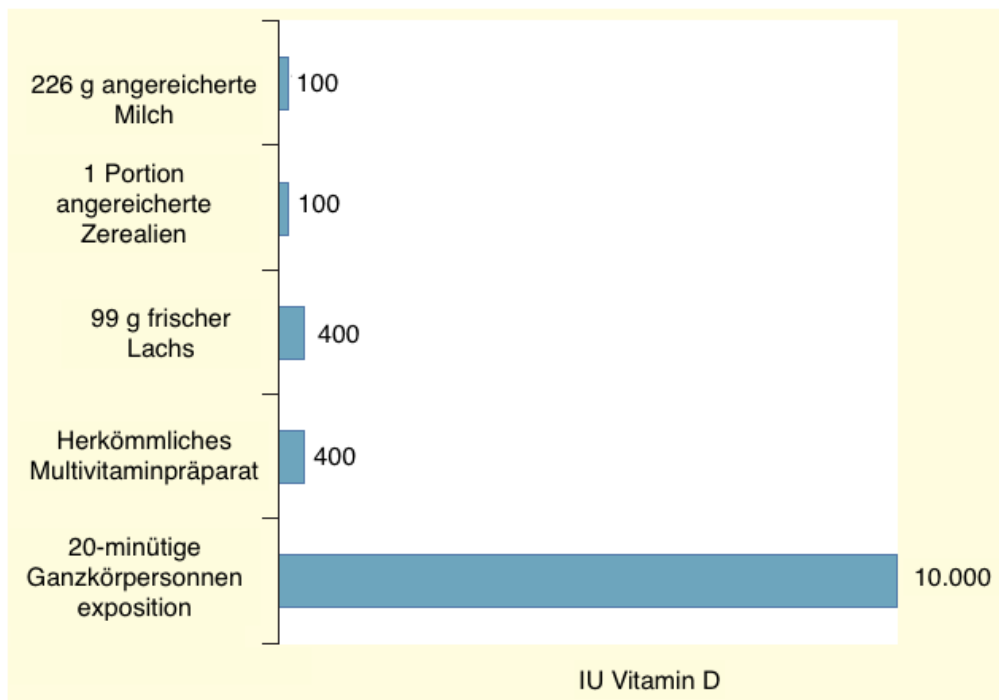


Abbildung 6: Vitamin D-Quellen (modifiziert nach Ascherio 2013)
 (Legende: 1 IU = 0,025 µg Vitamin D)

1.6 Therapie der Multiplen Sklerose

Die Therapie der Multiplen Sklerose umfasst drei Säulen:

1. Symptomatische Therapie
2. Schubtherapie
3. Verlaufsmodifizierende Langzeittherapie

1.6.1 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie bezieht sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse (z.B. Ergotherapie, Physiotherapie) Therapiemaßnahmen mit ein. Sie dient dem Erhalt bzw. der Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen, indem typisch einschränkende Symptome wie Spastiken, Schmerzen oder neurogene Blasenstörungen gelindert werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014).

1.6.2 Schubtherapie

Akute Krankheitsschübe werden mit Kortikosteroiden (s. Abbildung 7: Methylprednisolonpuls) oder eskaliert mit einer Plasmaseparation behandelt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014).

1.6.3 Verlaufsmodifizierende Therapie

Die Verlaufsmodifizierende Basistherapie dient dazu, den Krankheitsverlauf zu stabilisieren und weitere Schübe zu verhindern. Ziel ist es dauerhaft neurologische Defizite zu vermeiden. Hierzu kommen immunmodulatorische bzw. -suppressive Medikamente zum Einsatz (s. Abbildung 7) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014).

Patienten mit einem hochaktiven Krankheitsverlauf werden einer Eskalationstherapie mit Immuntherapeutika wie Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod und Mitoxantron unterzogen (s. Abbildung 7) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014).

Indikation	CIS ¹		RRMS ¹			SPMS ¹	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl <ul style="list-style-type: none">- Alemtuzumab- Fingolimod- Natalizumab	2. Wahl <ul style="list-style-type: none">- Mitoxantron (- Cyclophosphamid)⁴	3. Wahl <ul style="list-style-type: none">- Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform	<ul style="list-style-type: none">- Glatirameracetat- Interferon- β 1a im- Interferon- β 1a sc- Interferon- β 1b sc	<ul style="list-style-type: none">- Dimethylfumarat- Glatirameracetat- Interferon- β 1a im- Interferon- β 1a sc- Interferon- β 1b sc- PEG- IFN- β 1a sc- Teriflunomid (- Azathioprin)² (- IVIg)³			<ul style="list-style-type: none">- Interferon- β 1a sc- Interferon- β 1b sc- Mitoxantron (- Cyclophosphamid)⁴	<ul style="list-style-type: none">- Mitoxantron (- Cyclophosphamid)⁴
Schub-therapie							
	2. Wahl			- Plasmaseparation			
	1. Wahl			- Methylprednisolonpuls			

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

¹ Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens)

² zugelassen wenn Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

³ Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

⁴ zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunerkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

Abbildung 7: Stufentherapie der Multiplen Sklerose (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014)

(Legende: CIS= Klinisch isoliertes Syndrom, RRMS=schubförmig-remittierende Multiple Sklerose, SPMS= sekundär-progrediente Multiple Sklerose, sc=subkutan, im=intramuskulär, PEG-IFN-β1a=pegyliertes Interferon-beta1a, IVIg= intravenöse Immunglobuline)

2 FRAGESTELLUNG

Es gibt bereits mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und MS-Erkrankungsrisiko bzw. -Krankheitsaktivität untersucht haben. Bis dato gibt es hierzu aber kaum Untersuchungen in Deutschland. Auch Studien bzgl. möglichen saisonalen Schwankungen der Vitamin D-Spiegel wurden in Deutschland kaum durchgeführt. Am Institut für klinische Neuroimmunologie im Klinikum Großhadern stellen sich jährlich über 1000 Patienten vor, darunter hauptsächlich MS-Patienten. Bei einigen Patienten wurden in den Jahren 2010 bis 2014 Vitamin D-Messungen durchgeführt. Anhand einer retrospektiven Querschnittsstudie sollten deshalb folgende Fragestellungen behandelt werden:

1. Unterliegen die gemessenen Vitamin D-Serumwerte saisonalen Schwankungen?
2. Haben MS-Patienten niedrigere Vitamin D-Serumwerte als Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen oder nicht-autoimmunen Erkrankungen?
3. Unterscheiden sich die Vitamin D-Serumwerte von Patienten der drei verschiedenen Erkrankungsverläufe der MS (RR-, SP-, PP-MS)?
4. Sind die Vitamin D-Serumwerte der MS-Patienten mit der Behinderungsprogression, gemessen am EDSS, assoziiert?
5. Sind die Vitamin D-Serumwerte bei Patienten mit schubförmiger MS mit der klinischen Krankheitsaktivität in Form von Erkrankungsschüben assoziiert ?

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2010 bis 2014 wurden am Institut für Laboratoriumsmedizin am Klinikum Großhadern 25-OH-Vitamin D₃-Werte bei 1316 Patienten, die sich am Institut für klinische Neuroimmunologie vorgestellt haben, bestimmt. Vorstellungsgrund der Patienten war entweder die diagnostische Einordnung einer neurologischen Erkrankung mit Erstmanifestation von neurologischen Symptomen, die klinische Verschlechterung einer bereits diagnostizierten Erkrankung oder eine Verlaufskontrolle einer bekannten Erkrankung. Die Indikation zur Blutentnahme ergab sich aus dem klinischen Kontext. Die Laborwerte wurden zusammen mit dem Datum der Blutentnahme und den Basisdaten (Geschlecht, Alter, Diagnose) bereitgestellt. Bei einem Teil der Patienten wurden zudem weitere klinischen Daten in Form von Arztbriefen in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt. Diese Daten wurden dann zur weiteren Bearbeitung in das Datenprogramm Excel 14.5.9 übernommen und mit „SPSS 23“ (IBM) sowie „R 3.1.0“ ausgewertet.

3.2 Datenerhebung

Von den 1316 Patienten, zu denen 25-OH-Vitamin D₃-Werte vorlagen, wurden folgende Basischarakteristika erhoben: Geschlecht, Alter, Diagnose. Die Diagnosen wurden in MS, andere Autoimmunerkrankung und keine Autoimmunerkrankung unterteilt. Bei den Patienten mit der Diagnose MS wurde weiter zwischen den drei Verlaufsformen unterschieden: RR-MS, SP-MS und PP-MS.

In einer Gruppe von MS-Patienten (Kohorte 1, n=447) wurden zusätzlich folgende detaillierte klinische Charakteristika erhoben:

- Es wurde den Arztbriefen der dokumentierte EDSS zum Zeitpunkt der Vitamin D-Bestimmung \pm 3 Monate entnommen.

- Bei den Patienten mit RR-MS und SP-MS wurde eruiert, ob zum Zeitpunkt der Blutentnahme ein Schub (Exazerbation) vorlag. Hierunter wurde jede klinische Verschlechterung bereits bestehender Symptomatik bzw. jede neu aufgetretene Klinik verstanden, die mindestens 24 Stunden andauerte und durch eine validierte neurologische Untersuchung bestätigt wurde. Die Symptomatik musste zudem mindestens 30 Tage Abstand zum vorherigen Schubereignis haben (Schumacher et al. 1965). Hiervon ausgeschlossen wurde jede klinische Symptomatik, die durch Temperaturerhöhungen und Infektionen provoziert wurde.
- Die Krankheitsdauer bis zur Bestimmung des 25-OH-Vitamin D₃-Wertes wurde definiert als zeitlicher Abstand zwischen den ersten Symptomen der MS und dem Datum der Blutentnahme.
- Informationen zu immunmodulatorischen bzw. -suppressiven Therapien wurden ebenfalls den Arztbriefen entnommen. Als Dauertherapie wurde jede langfristige, verlaufsmodifizierende Therapie definiert, die zum Zeitpunkt der 25-OH-Vitamin D₃-Bestimmung verabreicht bzw. 4 Wochen vorher abgeschlossen wurde.

3.3 Vitamin D-Messung

Die Messung von 25-OH-Vitamin D₃ erfolgte in der Routinediagnostik am Institut für Laboratoriumsmedizin am Klinikum Großhadern.

Dabei wurden die 25-OH-Vitamin D₃-Serumproben bei <-18 Grad Celsius bis zur Analyse gekühlt. Alle Messungen wurden am Institut für Laboratoriumsmedizin am Klinikum Großhadern durchgeführt. Verwendet wurden hierbei ein Chemilumineszenz- Immunoassay (Roche Diagnostics; Immuno Diagnostics Systems (IDS)) oder eine High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). Beide Methoden bezogen sich auf LC-MS/MS (Liquid Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie) als Referenzmethode. Werte unter 20 ng/ml galten als schwere Hypovitaminose D, 20-40 ng/ml als moderate

Hypovitaminose und Werte über 40 ng/ml als adäquate Vitamin D-Versorgung. Im weiteren Text ist unter der Bezeichnung „Vitamin D“ stets „25-OH-Vitamin D₃“ zu verstehen.

3.4 Statistik

Zur deskriptiven und explorativen Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm „SPSS 23“ (IBM), „Excel 14.5.9“ und „R 3.1.0“ verwendet. Die statistische Analyse erfolgte unter Supervision von Dr.rer.nat.Dipl.-Stat. Viola Obermeier.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Die deskriptiven Daten wurden anhand der Mittelwerte \pm Standardabweichung ($M \pm SD$) sowie des 95%-Konfidenzintervalls (KI) dargestellt.

Zur Darstellung einer möglichen Assoziation zwischen der erklärenden Variablen Vitamin D und einer binären Zielvariablen (hier: MS-Form, Diagnosegruppe, aktueller Schub) wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Handelte es sich bei der Zielvariablen hingegen um eine stetige Variable (hier: EDSS), so wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse als Darstellungsmodell gewählt. Die Stärke des untersuchten Zusammenhangs wurde durch die „Odds Ratio (OR)“, auch Chancenverhältnis, sowie im Falle des EDSS durch den „Schätzer“ ausgedrückt. Der Schätzer drückt im Allgemeinen die Steigung der betreffenden Variablen aus (hier:EDSS).

Da die Darstellung der individuellen Vitamin D-Serumwerte in Bezug zur Kalenderzeit einen sinusförmigen Verlauf zeigte, wurde in Übereinstimmung mit vorhergehenden Studien (Ascherio et al. 2014; Correale et al. 2009; Runia et al. 2012; van der Mei et al. 2007; Weinstock-Guttman et al. 2011) ein Sinusmodell zur Beschreibung der Vitamin D-Werte anhand der Kalendermonate verwendet. Um den Zusammenhang zwischen Schubrate und Jahreszeit zu modellieren, wurde eine kubische Regression verwendet (Auer et al. 2000).

Von jedem Patienten lag nur eine Vitamin D-Punktmessung zum Zeitpunkt des Arztbesuches vor. Da aber für die Regressionsanalysen mit EDSS bzw. den Diagnosegruppen MS/non-MS als Zielvariable jeweils der Vitamin D-Punktwert als Surrogat für die Langzeit-Vitamin D-Versorgung dienen sollte, musste dieser durch eine sinusoidale Regression desaisonalisiert werden. Hierfür wurde der Abstand zwischen dem tatsächlichen individuellen Vitamin D-Wert zum Messzeitpunkt und dem durch die sinusoidale Regression erwarteten Wert zum Messzeitpunkt gebildet. Die daraus hervorgehenden Vitamin D-Werte konnten sowohl negative als auch positive Werte annehmen. Zur Veranschaulichung ist eine solche sinusoidale Regression in Abbildung 8 dargestellt.

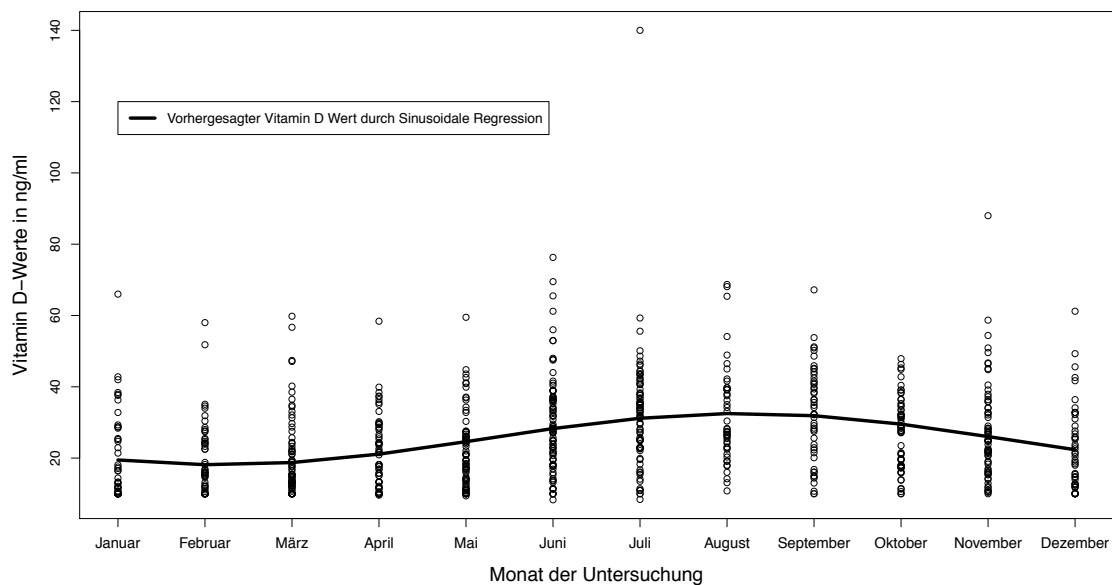


Abbildung 8: Sinusoidale Regression (Legende: schwarze Kreise: individuelle Vitamin D-Werte der Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme, schwarze Kurve: vorhergesagter Vitamin D-Wert durch sinusoidale Regression)

Um eine saisonale Beeinflussung der Wahrscheinlichkeit einer Vitamin D-Bestimmung bei MS-Patienten der Neuroimmunologie Großhadern auszuschließen, wurde aus den vorliegenden Daten von 2010-2014 per Zufallsstichprobe ein Jahr ausgewählt (2012) und repräsentativ für die

Sommersaison der Monat Juli und für die Wintersaison der Monat Januar gewählt. In jedem der beiden Monate wurde die Gesamtbesucherzahl der MS-Patienten der Neuroimmunologischen Ambulanz ermittelt und in Relation zu den Vitamin D-Bestimmungen gesetzt, die in dem jeweiligen Monat an den MS-Patienten vorgenommen wurden. Im Monat Juli wurde bei 16% der 73 MS-Patienten Vitamin D bestimmt, während es im Januar 19,5% der 82 MS-Patienten waren, die eine Vitamin D-Bestimmung erhielten. Auch wenn diesen Ergebnissen keine statistisch validierte Erhebung zugrunde lag, lieferten diese keinen Hinweis auf eine saisonale Beeinflussung der Vitamin D-Bestimmung bei MS-Patienten.

Um auszuschließen, dass die Wahrscheinlichkeit bei Schub eine Vitamin D-Bestimmung zu erhalten höher war als bei fehlendem Schubereignis, wurden aus dem Vorstellungszeitraum der MS-Patienten von 2010-2014 per Zufallsstichprobe vier Monate ausgewählt. Aus allen Patienten mit schubförmigen MS-Verläufen (RR- und SP-MS), die sich innerhalb dieser vier Monate in der Neuroimmunologie Großhadern vorgestellt hatten, wurden erneut Arztbriefe gesichtet, um zu klären, ob zum Vorstellungszeitpunkt ein Schub vorlag und eine Vitamin D-Bestimmung vorgenommen wurde. Die Vitamin D-Bestimmung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines Schubes ($p=0.19$): 24.6 % der insgesamt 65 Patienten im Schub erhielten eine Vitamin D-Bestimmung, verglichen mit den 16.5 % der insgesamt 236 Patienten ohne Schub, die eine Vitamin D-Bestimmung erhielten.

4 ERGEBNISSE

4.1 Beschreibung der Patientenpopulation

4.1.1 Einteilung in Diagnosegruppen

Es wurden 1316 Patienten in die Auswertungen einbezogen. Die Patienten wurden anhand ihrer Diagnosen in drei Gruppen eingeteilt (s. auch Abbildung 9):

1. Patienten mit der gesicherten Diagnose Multiple Sklerose (n=756) nach den überarbeiteten und revidierten McDonald-Kriterien (Polman et al. 2005, 2011), hierunter:
 - 587 Patienten mit einer schubförmig-remittierenden MS
 - 85 Patienten mit einer sekundär-progredienten MS
 - 51 Patienten mit einer primär-progredienten MS
 - 33 Patienten mit einer nicht näher bezeichneten MS
2. Patienten mit autoimmunen Erkrankungen des Nervensystems (außer MS) oder anderer Organe bzw. Patienten mit V.a. MS (n=395), hierunter (s. auch Tabelle 1):
 - 378 Patienten mit neurologischen Diagnosen
 - 17 Patienten mit sonstigen autoimmunen Erkrankungen
3. Patienten mit einer nicht-autoimmunen Erkrankung bzw. ohne pathologischen Befund (n=146) , hierunter (s. auch Tabelle 1):
 - 129 Patienten mit neurologischen Diagnosen
 - 10 Patienten mit sonstigen nicht-autoimmunen Erkrankungen
 - 7 Patienten ohne pathologischen Befund

Zu 19 Patienten lagen unklare Informationen bzgl. der Diagnose vor.

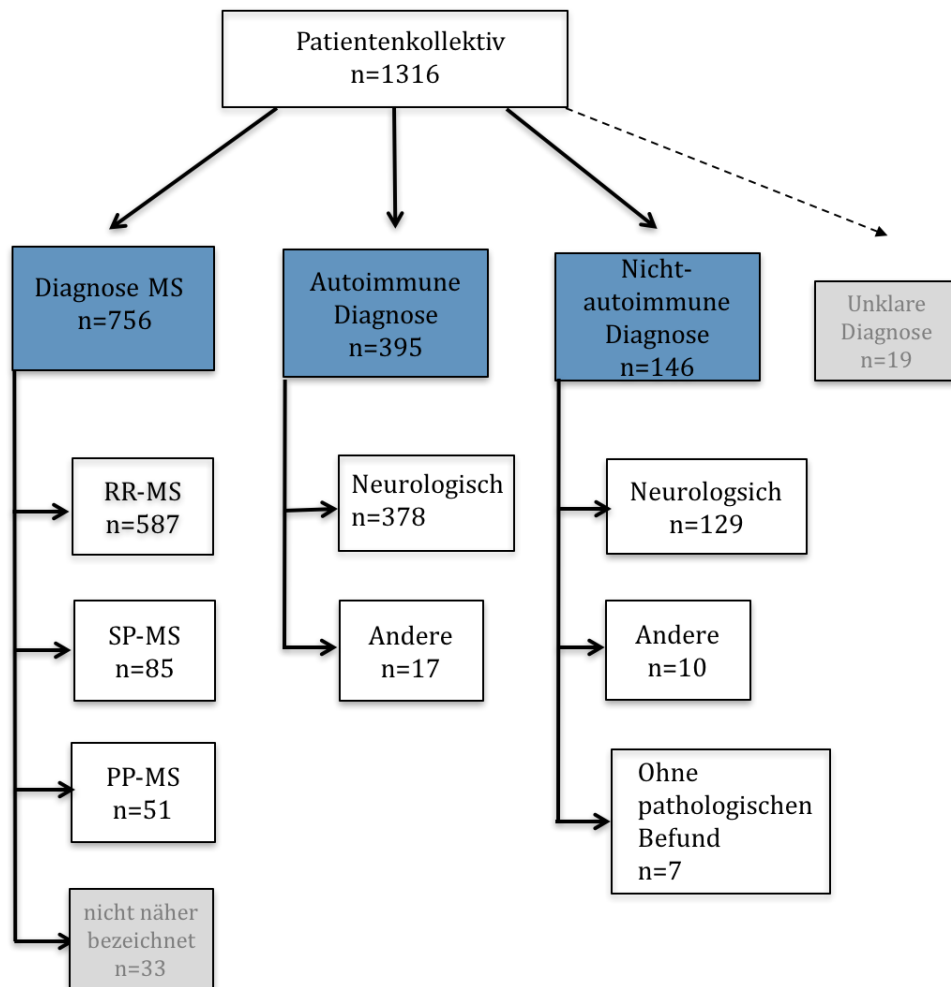


Abbildung 9: Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs

Tabelle 1: Beschreibung der Diagnosegruppen „Autoimmune Diagnosen ohne MS“ und „Nicht-autoimmune Diagnosen“

Autoimmune Diagnosen ohne MS (n=395)		Nicht-autoimmune Diagnosen (n=146)	
Neurologisch (n=378)	Andere Diagnosen (n=17)	Neurologisch (n=129)	Andere Diagnosen (n=10)
Autoimmunerkrankungen des ZNS n=320	Rheumatologisch n=10	Erkrankungen des ZNS n= 94	Endokrinologisch n=4
Autoimmunerkrankungen des PNS n=33	Endokrinologisch n=4	Erkrankungen des PNS n=17	Urologisch n=2
Autoinflammatorische Syndrome n=18	Gastrologisch n=2	Muskel- erkrankungen n=11	Kardiologisch n=1
Muskelerkrankungen n=4	Hämatologisch n=1	Schmerz- syndrome n=7	Ophthalmologisch n=1
Vaskulitiden n=3			Hämatologisch n=1
			Pulmologisch n=1
		Ohne pathologischen Befund: n=7	

4.1.2 Klinische Beschreibung der Patientenpopulation

4.1.2.1 Basischarakteristika der gesamten Patientengruppe

In Tabelle 2 sind die klinischen Basischarakteristika aller Patienten entsprechend der drei Diagnosegruppen - MS, autoimmune Erkrankung, nicht-autoimmune Erkrankung - wiedergegeben. Davon ausgeschlossen wurden Patienten mit unklarer Diagnose (n=19).

Tabelle 2: Charakteristika der gesamten Patientenpopulation (n=1297)

	Diagnose MS (n=756)	Autoimmune Erkrankung (n=395)	Nicht-autoimmune Erkrankung (n=146)
Alter (in Jahren)	40,1 ± 12 X=30	42,3 ± 13,9 X=0	55,4 ± 17,1 X=0
Geschlecht • weiblich: • männlich:	n=494 n=232 X=30	n=258 n= 137 X= 0	n= 79 n= 67 X= 0

Legende: Alter in $M \pm SD$, X= fehlende Angaben; Geschlecht mit n= Anzahl und X= fehlende Angaben

4.1.2.2 Basischarakteristika der MS-Patienten

Die Basisdaten aller MS Patienten (n=756), gruppiert nach der MS-Verlaufsform, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Basisdaten aller MS-Patienten (n=756)

	Geschlecht • weiblich (n) • männlich (n)	Alter (M ± SD)
RR-MS (n=587)	n=413 n=174	37.5 ± 10.9
SP-MS (n=85)	n=52 n=33	50 ± 9.2
PP-MS (n=51)	n=28 n=23	54.5 ± 9.7
MS nicht näher bezeichnet (n=33)	n=1 n=2 X=30	40 ± 3.6 X=30

Legende: Geschlecht mit n= Anzahl und X= fehlende Angaben; Alter in M ± SD, X= fehlende Angaben

Nachfolgend sind die klinischen Charakteristika der MS Patienten aus Kohorte 1 (n=447), zu denen detaillierte klinische Daten vorlagen und ausgewertet wurden (siehe 3.2), gruppiert nach MS-Verlaufsform, dargestellt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Klinische Charakteristika der MS-Patienten der Kohorte 1 (n=447)

	RR-MS (n=357)	SP-MS (n=61)	PP-MS (n=29)
Geschlecht • weiblich (n) • männlich (n)	251 (X=0) 106 (X=0)	34 (X=0) 27 (X=0)	17 (X=0) 12 (X=0)
Alter (M ± SD)	37.2 ± 10.5 (X=0)	50.9 ± 8.9 (X=0)	53.6 ± 10.2 (X=0)
Krankheitsdauer(M± SD)	2.8 ± 1.5 (X=0)	17.6 ± 9.5 (X=1)	9.8 ± 9.1 (X=0)

Fortsetzung Tabelle 4: Klinische Charakteristika der MS-Patienten der Kohorte 1

Dauertherapie			
• Nein (n)	174	30	17
• Ja (n)	180	31	12
	(X=3)	(X=0)	(X=0)
Aktueller Schub			
• Nein (n)	201	56	
• Ja (n)	154	4	
	(X=2)	(X=1)	
EDSS (M ± SD)	2.6 ± 1.4	5.1 ± 1.7	4.5 ± 1.4
(N= Anzahl der in Berechnung eingegangenen Patienten)	(N=192) (R=165)	(N=55) (R= 6)	(N=28) (R=1)
(R=ausgeschlossene Patienten, da im Schub bzw. keine Angabe zu Schubereignis oder fehlende Angaben zu EDSS)			

Legende: n=Anzahl, X=fehlende Angaben, M ± SD=Mittelwert ±Standardabweichung

4.2 Zeigen Vitamin D-Werte saisonale Schwankungen?

Zur Darstellung der Verteilung der Vitamin D-Werte aller 1316 Patientenseren in Bezug zum Abnahmedatum wurden die Vitamin D-Mittelwerte pro Monat errechnet (y-Achse) und gegen die Kalendermonate aufgetragen (x-Achse). Als Bezugsachse wurde der untere Vitamin D-Richtwert von 20 ng/ml angetragen (s. Abbildung 10). Es zeichnete sich hierbei eine deutliche saisonale Schwankung der Vitamin D-Werte ab, mit Tiefstwerten im Winter bzw. Frühlingsbeginn (Februar: 19.2 ± 9.4ng/ml, März: 19.6 ± 10.2 ng/ml) sowie Höchstwerten Ende Sommer/Anfang Herbst (August: 32.98 ± 13.12 ng/ml und September: 32.86 ± 13.37 ng/ml).

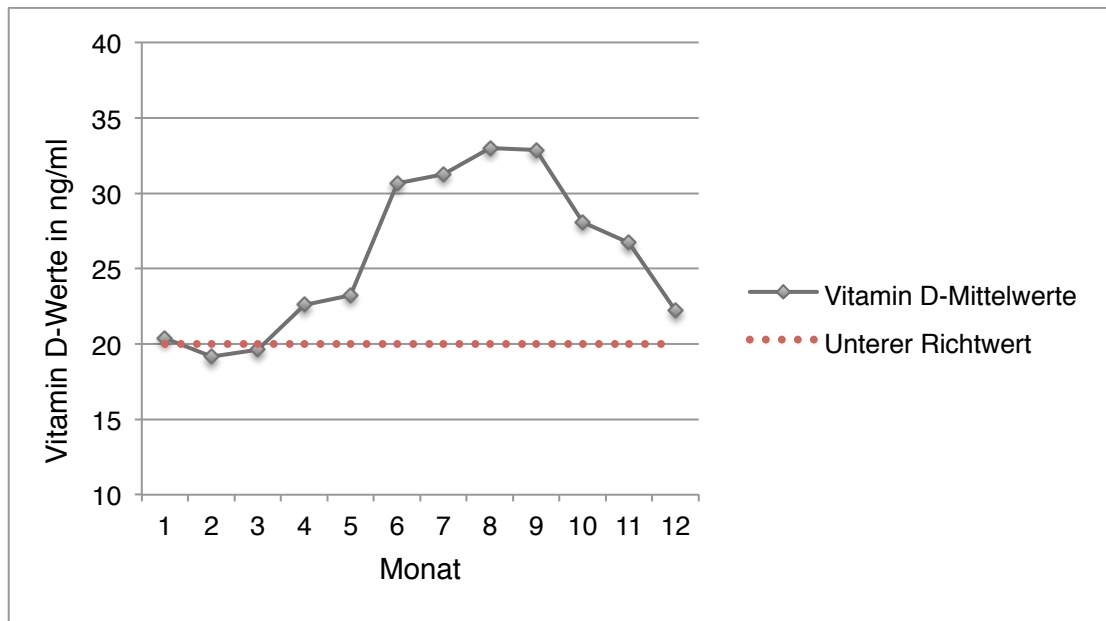


Abbildung 10: Saisonale Schwankungen der Vitamin D-Werte

(Anm.: Bezugsachse bei 20 ng/ml stellt Richtwert für beginnende schwere Hypovitaminose dar)

4.3 Haben MS-Patienten niedrigere Vitamin D-Werte als Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen oder nicht-autoimmunen Erkrankungen?

Zur Überprüfung der Hypothese, dass MS-Patienten niedrigere Vitamin D-Werte haben als non-MS-Patienten, wurden folgende drei Diagnosegruppen betrachtet (s. auch Abbildung 11):

1. Patienten mit Diagnose MS (n=756)
2. Patienten mit autoimmuner Erkrankung des Nervensystems (außer MS) bzw. sonstiger Organe (n=395)
3. Patienten mit nicht-autoimmunen Diagnosen bzw. ohne pathologischen Befund (n=146)

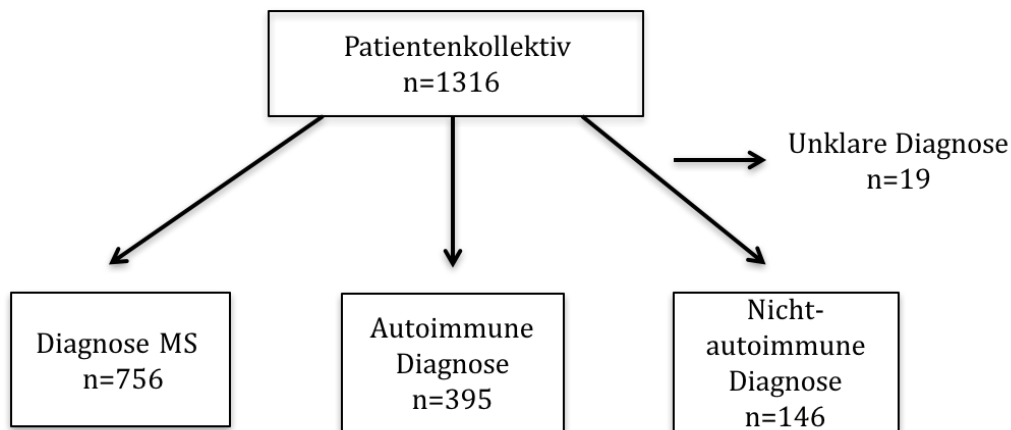


Abbildung 11: Beschreibung der drei Diagnosegruppen

Vergleicht man insgesamt die Mittelwerte der Vitamin D-Serumkonzentrationen in den drei Patientengruppen ergaben sich folgende Werte (s. Tabelle 5):

Tabelle 5: Vitamin D-Mittelwerte der drei Diagnosegruppen

Diagnosegruppe	Vitamin D-Mittelwert
Diagnose MS (n=756)	25.32 ng/ml
Autoimmune Diagnose (n=395)	25.66 ng/ml
nicht-autoimmune Diagnose (n=146)	27.19 ng/ml

Für jede der drei Patientengruppen wurde der Vitamin D-Mittelwert pro Zweimonatsintervall errechnet und in Abbildung 12 abgebildet. MS-Patienten (roter Kreis) zeigten fast ganzjährig niedrigere Vitamin D-Werte auf als non-MS-Patienten (blauer und schwarzer Kreis).

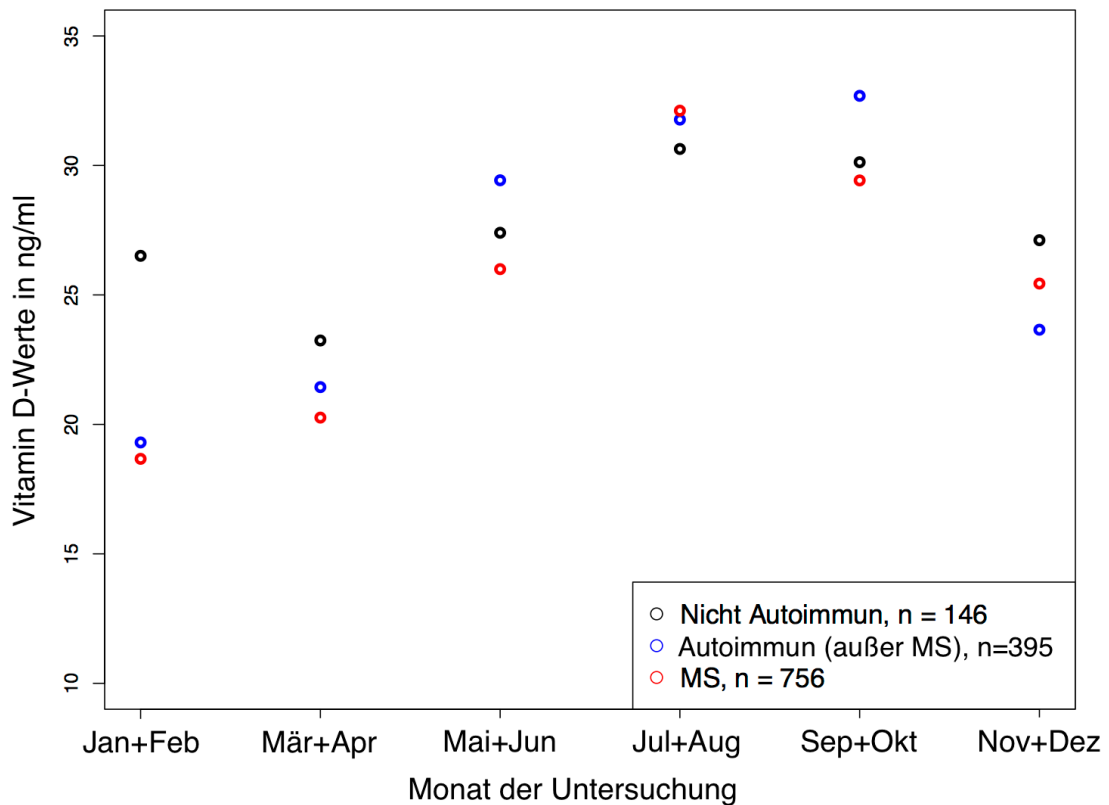


Abbildung 12: Darstellung der Vitamin D-Werte der drei Diagnosegruppen (Nicht-Autoimmun, Autoimmun, MS)

Es wurden drei logistische Modelle gerechnet, um den Einfluss von Vitamin D auf die drei verschiedenen Patientengruppen zu ermitteln: MS, autoimmune Erkrankung (außer MS) und nicht-autoimmune Erkrankung (s.Tabelle 6-8).

Es wurde für Alter und Geschlecht adjustiert. Die Vitamin D-Werte wurden desaisonalisiert. Im Konfidenzintervall aller drei Modelle war 1 enthalten, wodurch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D und der jeweiligen Patientengruppe negiert wurde. Somit waren keine signifikant unterschiedlichen Vitamin D-Serumwerte für die drei Patientengruppen nachweisbar.

Tabelle 6: MS vs. nicht-autoimmune Erkrankung

	OR Schätzer	OR 95% Konfidenzintervall
Vitamin D-Anstieg um 10 ng/ml*	0.89	(0.77,1.04)
10 Jahre Altersanstieg	0.985	(0.982,0.988)
Geschlecht (Referenz: weiblich)	1.48	(0.98,2.21)

Tabelle 7: MS vs. autoimmune Erkrankung (außer MS)

	OR Schätzer	OR 95% Konfidenzintervall
Vitamin D-Anstieg um 10 ng/ml*	0.95	(0.86,1.04)
10 Jahre Altersanstieg	0.997	(0.996,0.999)
Geschlecht (Referenz: weiblich)	1.07	(0.82,1.39)

Tabelle 8: Autoimmune Erkrankung (außer MS) vs. nicht-autoimmune Erkrankung

	OR Schätzer	OR 95% Konfidenzintervall
Vitamin D-Anstieg um 10 ng/ml*	0.92	(0.78,1.09)
10 Jahre Altersanstieg	0.989	(0.986,0.992)
Geschlecht (Referenz: weiblich)	1.24	(0.80,1.90)

* Adjustiert für Saison

4.4 Sind die Vitamin D-Werte abhängig vom Erkrankungsverlauf der MS ?

Um die Frage zu klären, ob etwaige Unterschiede zwischen den Vitamin D-Werten der drei verschiedenen MS-Formen (RR-MS, SP-MS und PP-MS) bestehen, wurden die mittleren Vitamin D-Werte gruppiert nach den MS-Erkrankungsverläufen gegen die Jahresquartale aufgetragen (Q1=Januar-März, Q2=April-Juni, Q3=Juli-September, Q4=Oktober-Dezember) (Tabelle 9). Das realisierte Patientenkollektiv ist Abbildung 13 zu entnehmen, wobei die Patienten mit nicht näher bezeichneter MS nicht in die darauffolgende Analyse eingegangen sind. Tabelle 9 ist zu entnehmen, dass sich die Vitamin D-Werte zwischen den einzelnen MS-Verlaufsformen nicht wesentlich unterscheiden. Dies bringen die jeweiligen Konfidenzintervalle sehr gut zum Ausdruck, welche sich fast durchgehend zwischen den verglichenen Gruppen überschneiden.

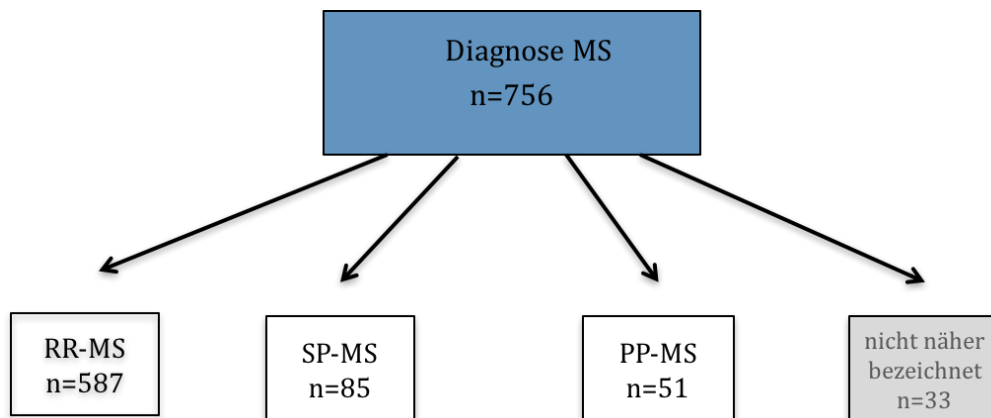


Abbildung 13: MS-Patienten, gruppiert nach ihren Erkrankungsverläufen

Tabelle 9: Vitamin D-Werte der verschiedenen MS-Typen in Bezug auf die Jahresquartale

	RR-MS	SP-MS	PP-MS
Q1	n=146 M \pm SD: 19.92 \pm 11.85 KI: 17.98;21.86	n=20 M \pm SD: 15.23 \pm 7.23 KI: 11.84;18.61	n=16 M \pm SD: 16.68 \pm 8.27 KI: 12.27;21.09
Q2	n=180 M \pm SD: 24.68 \pm 12.52 KI: 22.84;26.53	n=25 M \pm SD: 24.12 \pm 14.8 KI: 18.01;30.22	n=10 M \pm SD: 24.12 \pm 10.76 KI: 16.42;31.82
Q3	n=130 M \pm SD: 33.87 \pm 15.5 KI: 31.18;36.57	n=15 M \pm SD: 27.57 \pm 15.02 KI: 19.26;35.89	n=14 M \pm SD: 27.13 \pm 13.44 KI: 19.37;34.86
Q4	n=131 M \pm SD: 25.59 \pm 11.53 KI: 23.6;27.58	n=25 M \pm SD: 29.52 \pm 16.97 KI: 22.51;36.53	n=11 M \pm SD: 22.7 \pm 9.73 KI: 16.17;29.23

Legende: n=Anzahl der Patienten, M \pm SD = Mittelwert \pm Standardabweichung, KI=95%Konfidenzintervall, Quartale: Q1=Januar-März, Q2=April-Juni, Q3=Juli-September, Q4=Oktober-Dezember

4.5 Haben MS-Patienten mit niedrigeren Vitamin D-Werten höhere EDSS-Werte?

Die betrachtete Patientenpopulation wurde von allen MS-Patienten (RR-, SP-, PP-MS) der Kohorte 1 (n=447) gestellt. Hiervon ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Vitamin D-Bestimmung einen Krankheitsschub aufwiesen bzw. zu denen keine Angaben hinsichtlich eines möglichen Schubereignisses vorlagen. In diesem Fall stellte der EDSS keinen aussagekräftigen Parameter für den dauerhaften Behinderungsgrad des Patienten dar. Des Weiteren wurden Patienten

mit fehlenden Angaben zum aktuellen EDSS ausgeschlossen. Somit ergab sich eine Gesamtsumme von 275 Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden (s. Abbildung 14).

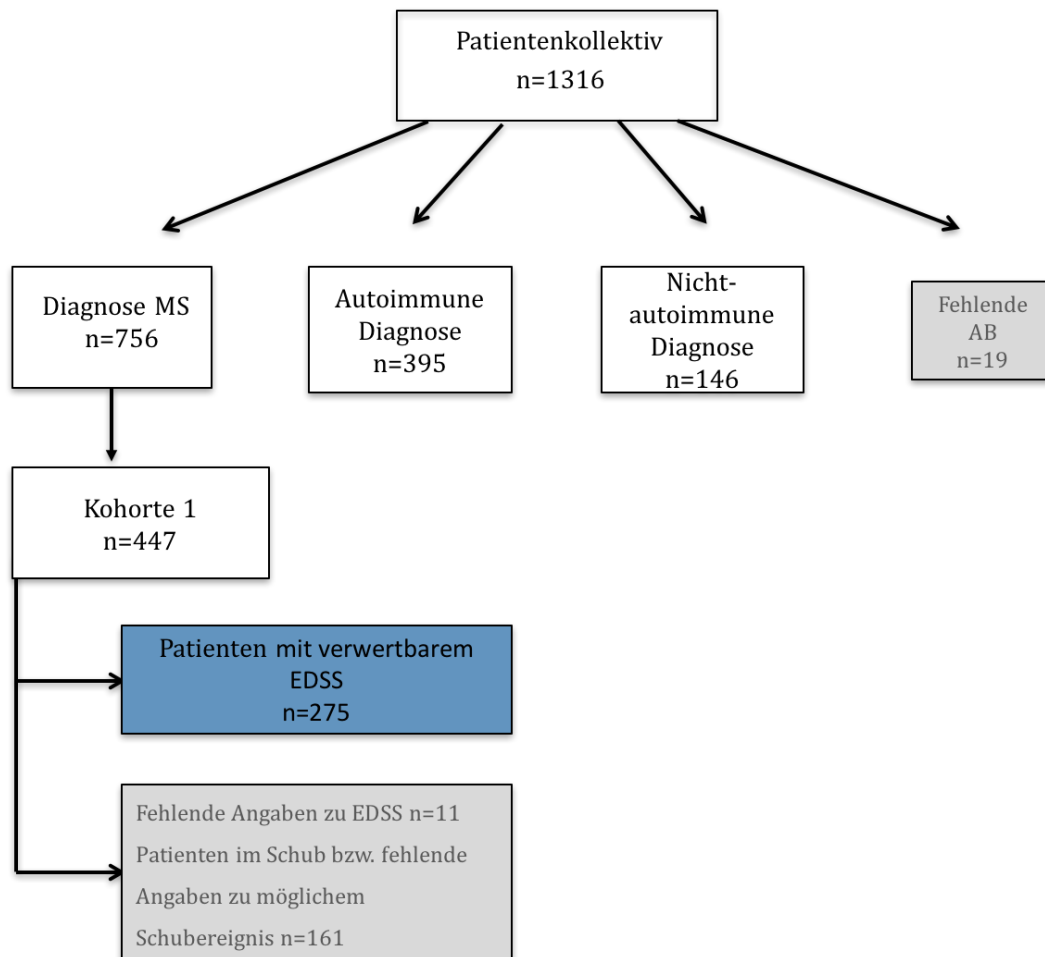


Abbildung 14: Summe der Patienten mit verfügbarem EDSS

In Abbildung 15 sind die individuellen Vitamin D-Werte der 275 Patienten (y-Achse) gegen den jeweiligen Monat der Vitamin D-Bestimmung (x-Achse) aufgetragen. Eine jahreszeitliche Schwankung der Vitamin D-Werte mit höheren Werten Ende Sommer/Anfang Herbst und Tiefstwerten Ende Winter/Anfang Frühling ist zu erkennen, die sich durch die verwendete Sinuskurve sehr gut zum Ausdruck bringen lässt.

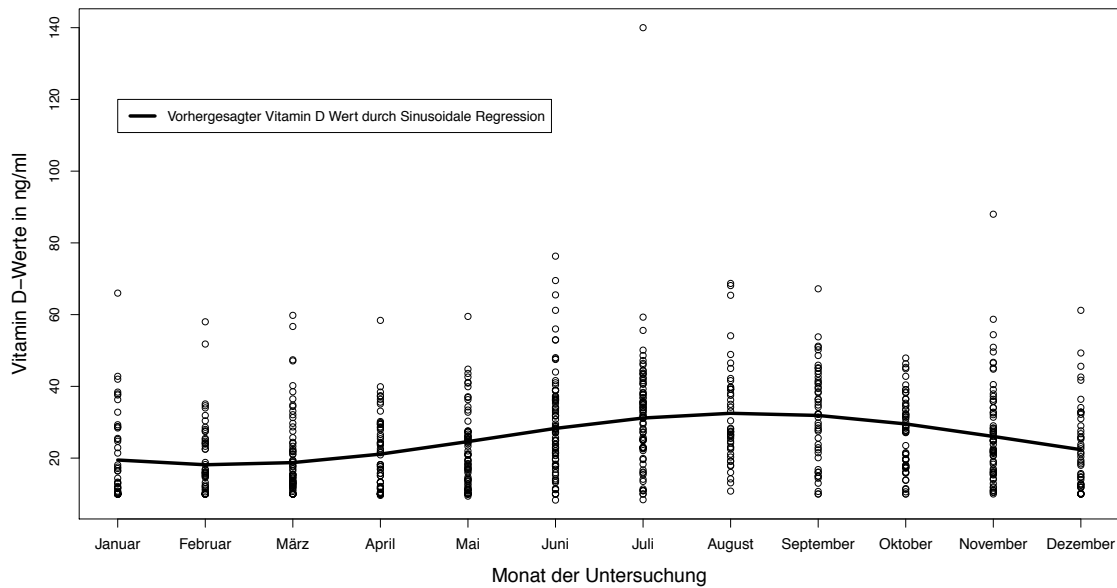


Abbildung 15: Vitamin D Werte, modelliert durch Sinuskurve

Zur Ermittlung einer erklärenden Variablen für den EDSS wurde der Abstand zwischen dem tatsächlichen individuellen Vitamin-D-Wert zum Messzeitpunkt (schwarzer Kreis) und dem durch das Sinusmodell vorhergesagten Wert (schwarze Kurve) zum Messzeitpunkt berechnet (desaisonalisierter Vitamin D-Wert).

Der Einfluss von Vitamin D auf den EDSS-Wert ist in Tabelle 10 dargestellt: Mit jeder Erhöhung des Serum-Vitamin D-Spiegels um 10 Einheiten gegenüber dem erwarteten Wert (schwarze Kurve) sank der EDSS um 0.13 Punkte. Dieser Zusammenhang zeigte einen Trend und war knapp nicht signifikant ($p=0.058$). Der Effekt wurde für Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und Erhalt einer immunsuppressiven bzw.-modulatorischen Dauertherapie adjustiert. Höheres Alter, längere Krankheitsdauer und Erhalt einer Dauertherapie waren mit höheren EDSS-Werten assoziiert, während weibliches Geschlecht mit niedrigeren EDSS-Werten einherging.

Tabelle 10: Multiple Regressionsanalyse mit EDSS als Zielvariable

	Schätzer	95% Konfidenzintervall
Vitamin D-Anstieg um 10 ng/ml, desaisonalisiert	-0.13	(-0.27,0.004)
Erhalt einer Dauertherapie	0.66	(0.32,1.01)
10 Jahre Altersanstieg	0.01	(0.009,0.015)
Geschlecht (Referenz: weiblich)	-0.35	(-0.72,0.015)
Krankheitsdauer	0.059	(0.036,0.082)

4.6 Sind die Vitamin D Serum-Werte mit der klinischen Krankheitsaktivität in Form von Erkrankungsschüben assoziiert?

Um zu untersuchen, ob die Vitamin D-Serumwerte der MS-Patienten mit der klinischen Krankheitsaktivität in Form von Erkrankungsschüben assoziiert sind, wurden 415 MS-Patienten mit RR-MS und SP-MS aus Kohorte 1, zu denen detaillierte Informationen hinsichtlich Schubereignissen vorlagen, betrachtet und ausgewertet (s. Abbildung 16).

Der Anteil der Patienten, der die Neuroimmunologische Ambulanz im Winter (n=206) und im Sommer (n=209) besuchte, war nahezu identisch.

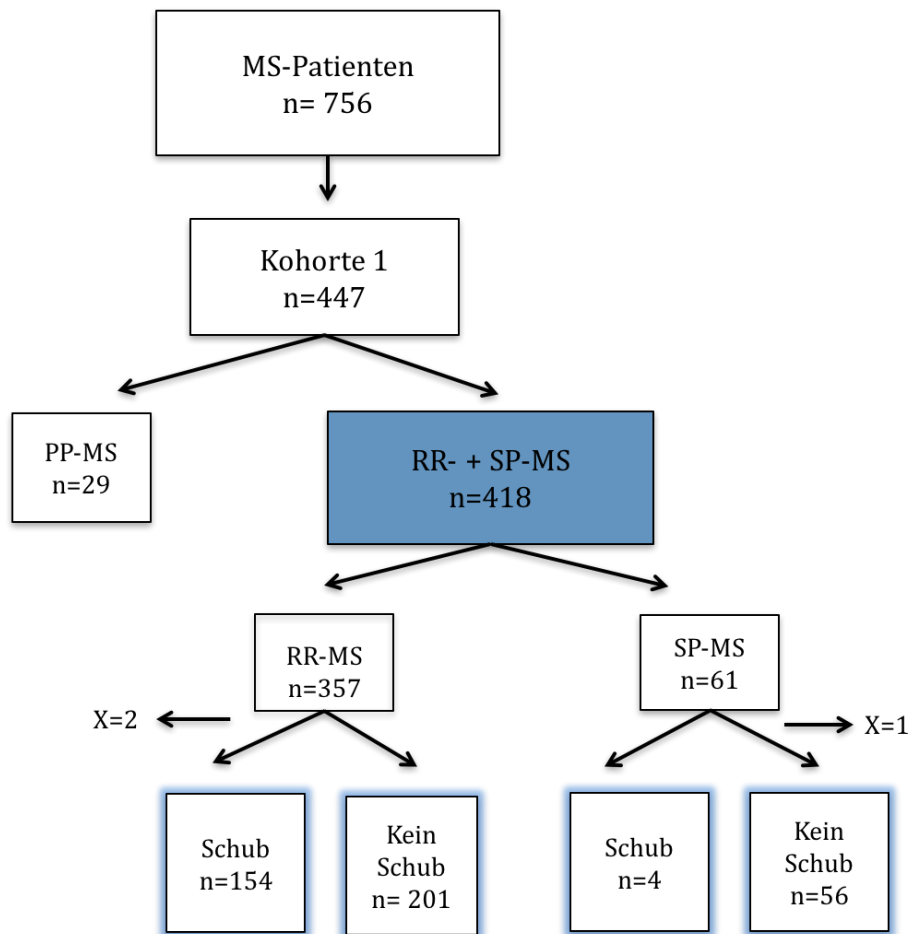


Abbildung 16: MS-Patienten und die Prävalenz von Schüben zum Zeitpunkt der Blutentnahme (Legende: Kohorte 1=MS-Patienten, zu denen detaillierte Informationen bzgl. klinischer Basischarakteristika erhoben wurden; X=Anzahl der MS-Patienten mit fehlenden Informationen zu möglichen Schubereignissen zum Zeitpunkt der Blutentnahme)

In Abbildung 17 ist die saisonale Variabilität der mittleren Vitamin D-Werte der MS-Patienten dargestellt. Die Vitamin D-Serumwerte gipfelten im Sommer/Anfang Herbst mit Höchstwerten von 32.3 ± 18.66 ng/ml im Juli/August und zeigten ihre Tiefstwerte im Winter/Anfang Frühling mit Werten von 17.2 ± 9.95 ng/ml im Januar/Februar.

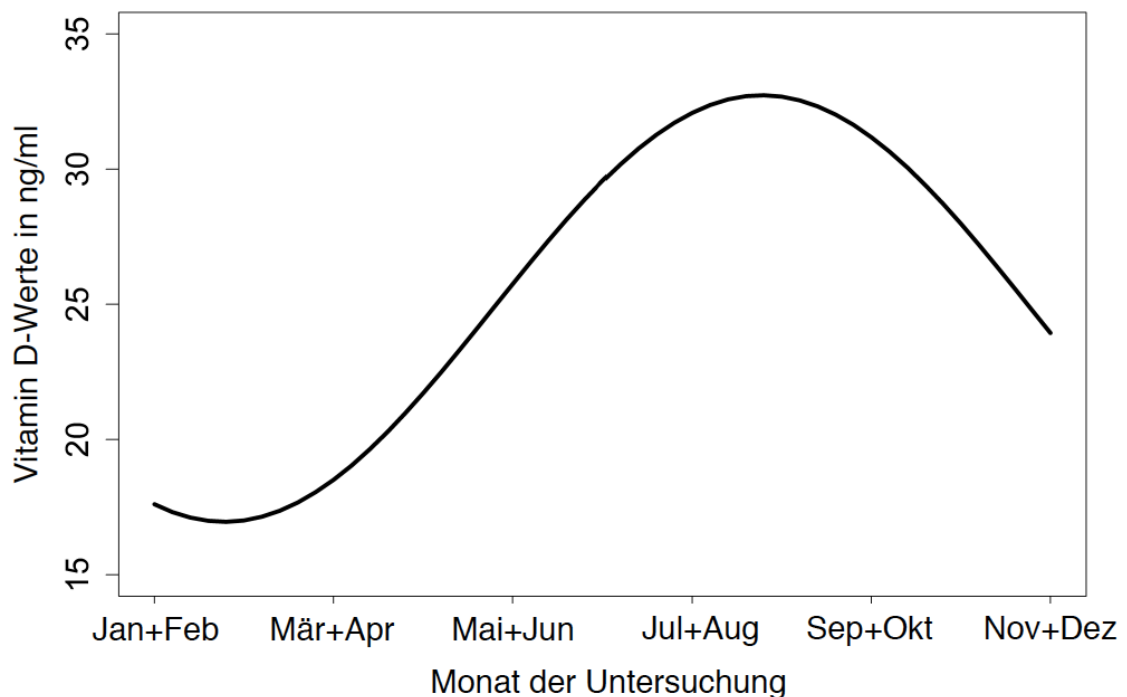


Abbildung 17: Mittlere Vitamin D-Serumkonzentrationen und ihr saisonaler Verlauf, modelliert durch eine sinusoidale Regression. (Legende.: y-Achse: gemessene mittlere Vitamin D-Werte, dargestellt in Zweimonatsintervallen; x-Achse: Kalendermonate, aufgetragen in Zweimonatsintervallen)

Abbildung 18 bildet die mittlere Schubprävalenz der MS-Patienten zum Zeitpunkt des Arztbesuches in Zweimonatsintervallen ab. Ähnlich den Vitamin D-Werten zeigte auch die Prävalenz an Schüben eine klare saisonale Schwankung mit Tiefstwerten im September/Oktober (28% Schübe) und Höchstwerten im März/April (47% Schübe). Die Differenz zwischen höchster und niedrigster Schubprävalenz betrug 19%. Vergleicht man Abbildung 14 und 15, so wird deutlich, dass eine Schwankung der Vitamin D-Werte in einem Zeitabstand von 2 Monaten mit einer gegenteiligen Schwankung der Schubprävalenz einherging: Die höchste Prävalenz an Schüben im März/April folgte der Abnahme der Vitamin D-Spiegel im Januar/Februar, während den niedrigsten Schubraten im September/Oktober Vitamin D-Höchstwerte im Juli/August vorausgingen.

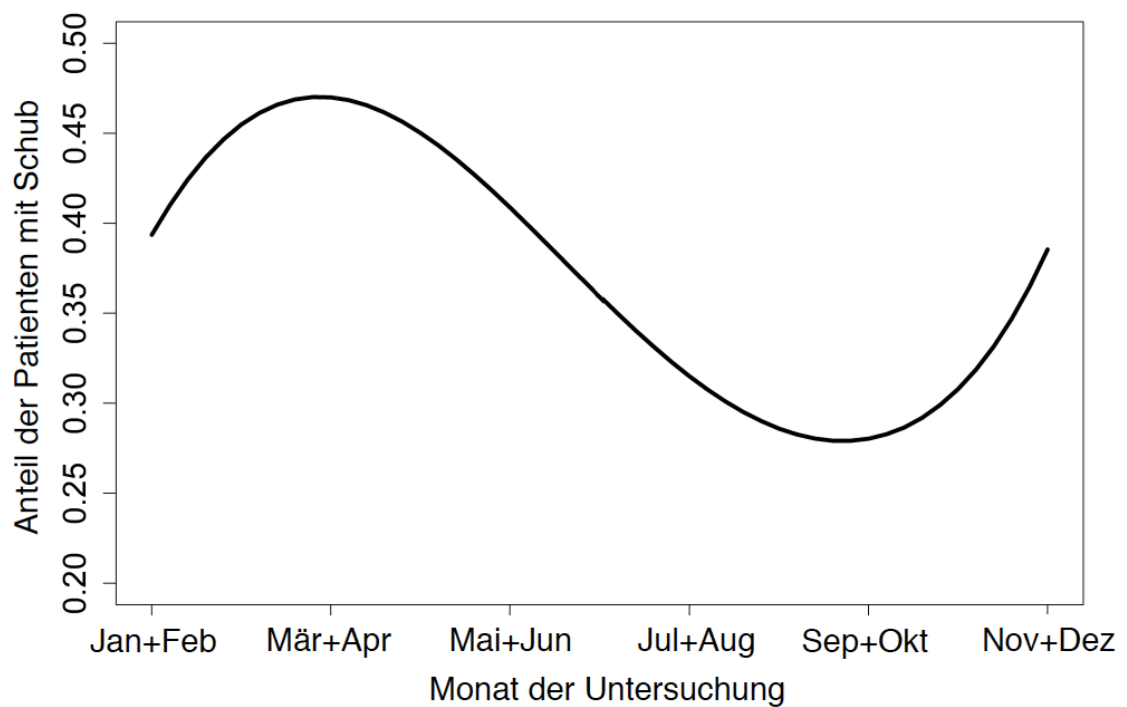


Abbildung 18: Anteil der Patienten mit Schub zum Zeitpunkt des Arztbesuches, modelliert durch eine kubische Regression (Legende.: y-Achse: Anteil der Patienten mit Schub, x-Achse: Kalendermonate, aufgetragen in Zweimonatsintervallen)

In Abbildung 19 sind jeweils die mittleren Vitamin D-Werte der Patienten mit Schub (roter Kreis) und ohne Schub (schwarzer Kreis) in Zweimonatsintervallen dargestellt. Die Patienten mit Schub hatten das gesamte Jahr über niedrigere Vitamin D-Werte als Patienten ohne Schub.

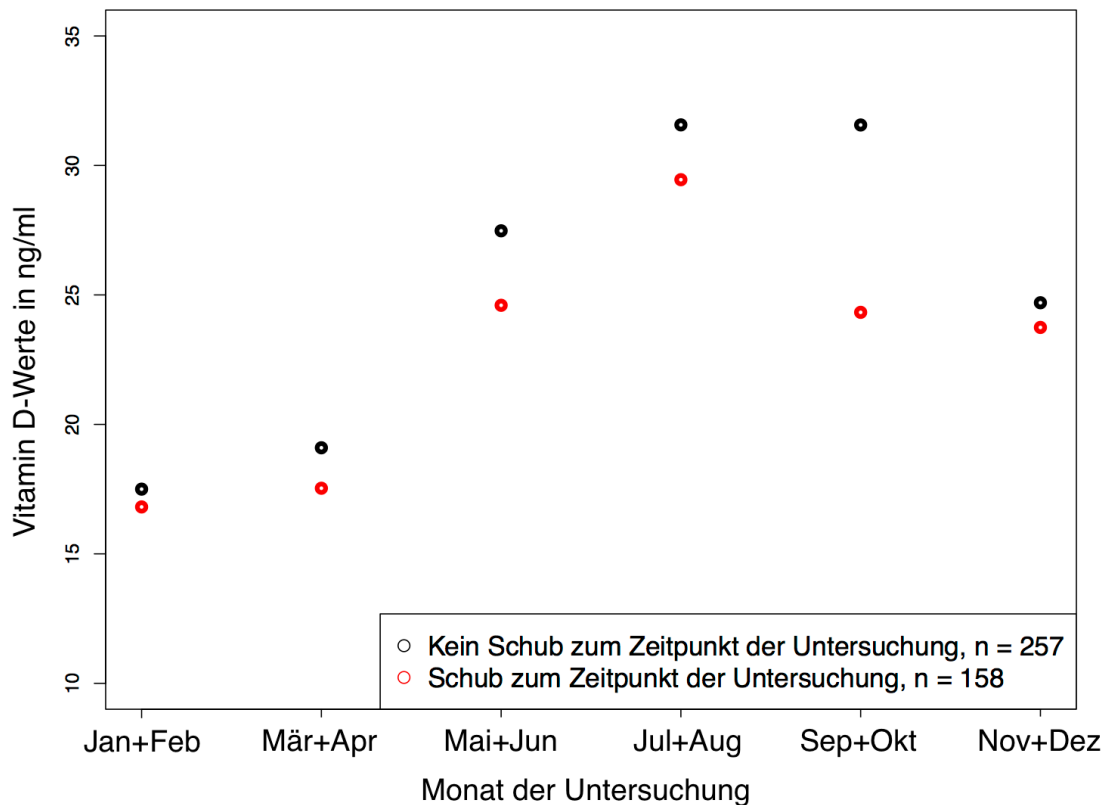


Abbildung 19: Mittlere Vitamin D-Werte der Patienten mit und ohne Schub zum Zeitpunkt der Untersuchung (Legende: y-Achse= mittlere Vitamin D-Werte der Patienten mit (roter Kreis) und ohne (schwarzer Kreis) Schub zum Zeitpunkt des Arztbesuches, x-Achse=Kalendermonate, aufgetragen in Zweimonatsintervallen)

In Tabelle 11 ist die Assoziation zwischen Vitamin D und dem Risiko des Auftretens eines Schubes zum Zeitpunkt des Arztbesuches beschrieben. Es wurde für Alter, Geschlecht, Erhalt einer Dauertherapie und MS-Verlaufsform adjustiert. Die Reduktion der Auftrittswahrscheinlichkeit eines Schubes bei Arztbesuch wurde als 1-odds geschätzt.

Mit Erhöhung des Vitamin D-Serumspiegels um 10 ng/ml sank die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Schubes um 20%. Dies entsprach 1/3 des Effekts einer immunsuppressiven Therapie, welche die Schubwahrscheinlichkeit um 59% senkte. Bezogen auf die Differenz zwischen Vitamin D-Höchst- und Tiefstwert (14 ng/ml) könnte von einer Reduktion der Schubwahrscheinlichkeit um 28% ausgegangen werden (95% KI: 7%,46.2%). Es ergab sich weder eine Assoziation

zwischen Schubwahrscheinlichkeit und Geschlecht noch zu steigendem Alter. Verglichen mit RR-MS-Patienten zeigten SP-MS- Patienten ein deutlich reduziertes Schubrisiko. Da der EDSS weder mit der Schubprävalenz noch mit den Vitamin D-Serumspiegeln assoziiert war, wurde er nicht als möglicher Confounder in das Modell aufgenommen.

Tabelle 11: Logistische Regressionsanalyse mit Schub als Zielvariable

	OR Schätzer	OR 95% Konfidenzintervall
Vitamin D-Anstieg um 10 ng/ml	0.80	(0.67, 0.95)
Erhalt einer Dauertherapie	0.41	(0.27, 0.63)
10 Jahre Altersanstieg	0.94	(0.77, 1.16)
Geschlecht (Referenz: männlich)	0.78	(0.49, 1.25)
MS-Verlaufsform (Referenz: RR-MS)	0.09	(0.03, 0.24)

5 DISKUSSION

Die Ergebnisse dieser Arbeit erlauben folgende Kernaussagen:

1. Die saisonabhängige Variabilität der Vitamin D-Werte des gesamten Patientenkollektivs war vergleichbar mit Berichten aus anderen Populationen aus dem gleichen Breitengrad (ca. 50. Breitengrad).
2. MS-Patienten zeigten keine signifikant niedrigeren Vitamin D-Serum Werte als non-MS-Patienten mit und ohne anderen Autoimmunerkrankungen.
3. Bzgl. der einzelnen Verlaufsformen der MS (RR-MS vs. SP-MS vs. PP-MS) ergaben sich keinerlei Unterschiede im Hinblick auf ihre Vitamin D-Serumwerte.
4. Niedrigere Vitamin D-Spiegel zeigten einen Trend zu höheren EDSS-Werten. Der p-Wert erwies sich hierbei aber als nicht signifikant ($p=0.058$).
5. Ähnlich wie die Vitamin D Serum-Werte unterlag auch die Prävalenz der Schübe einer deutlichen saisonalen Schwankung, die sich zu der Schwankung der Vitamin D-Werte gegensinnig verhielt: Der Höchst- und Tiefstwert der Schubprävalenz folgte dem Tief- und Höchstwert der saisonalen Vitamin D-Werte in einem Zeitabstand von 2 Monaten.
6. Ein Anstieg der Vitamin D-Serumwerte um 10 ng/ml war mit einer Reduktion der Schubrate um 20% assoziiert, was 1/3 des Effekts einer DMT entsprach.

5.1 Einflussfaktoren des Vitamin D-Serumspiegels

In nahezu jeder der durchgeführten Untersuchungen wurde Vitamin D als erklärende Variable verwendet, wobei in der Interpretation der Ergebnisse folgende in der vorliegenden Untersuchung nicht erhobene Haupteinflussfaktoren des Vitamin D-Spiegels berücksichtigt werden müssen:

1. BMI: BMI-Werte bzw. Adipositas und Vitamin D zeigen eine negative Korrelation (Arunabh et al. 2003; Bischof et al. 2006; Lagunova et al. 2009; Rabenberg et al. 2015; Reinehr et al. 2007).

2. Körperliche Aktivität: Mit steigender körperlicher Aktivität erhöht sich auch der Vitamin D-Serumspiegel (Hibler et al. 2016; Giovannuc. et al. 2006; Millen et al. 2010; Bertrand et al. 2012).
3. Hautfarbe: Stärkere Hautpigmentation geht mit niedrigeren Vitamin D-Werten einher (Harris & Dawson-Hughes 1998; M'Buyamba-Kabangu et al. 1987).
4. Erkrankungen bzw. Therapien mit Einflussnahme auf den Kalzium-, Knochen- und Vitamin D-Metabolismus: Granulomatöse Erkrankungen wie Sarkoidose, Leber- oder Nierenerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, primärer Hyperparathyreoidismus oder auch Medikamente wie Glukokortikoide oder Antikonvulsiva können einen Vitamin D-Mangel bedingen (Holick 2007).
5. Exogene Vitamin D-Zufuhr: Durch die regelmäßige Einnahme von Vitamin D über Multivitamin-Präparate oder Lebensmittel mit hohem Vitamin D-Gehalt wird der Vitamin D-Haushalt beeinflusst (s.auch 1.5.2.3).
6. Sonnenexposition: Wie unter 1.5.2.3 erläutert stellt UVB-Strahlung die Hauptquelle des humanen Vitamin D-Haushaltes dar.
7. Rauchen: Zahlreiche Studien weisen auf eine inverse Korrelation zwischen Rauchen und Vitamin D-Serumwerten hin (Brot et al. 1999; Jääskeläinen et al. 2013; Kassi et al. 2015; Thuesen et al. 2012). Es wird vermutet, dass dies in dem meist ungesünderen Lebensstil der Raucher begründet liegt. Jedoch wies die Studie von Aboraia et al. auf eine mögliche Kausalität zwischen Rauchen und Vitamin D-Mangel hin: Es wurde gezeigt, dass Metabolite des Zigarettenrauchs die CYP27A1-Aktivität (Enzym, das an der Metabolisierung von Vitamin D beteiligt ist) inhibieren (Aboraia et al. 2010).
8. Genetisches Risikoprofil: Bestimmte Polymorphismen in Schlüsselgenen des Vitamin D-Genpfades (CYP27B1, CYP2R1, CYP24A1, DHCR7, DBP, VDR) bedingen eine - wenn auch nur 5%ige- Variabilität der Vitamin D-Spiegel (Ahn et al. 2010; Ramagopalan et al. 2011; Wang et al. 2010).

Die Einflussstärke dieser Faktoren konnte aufgrund der retrospektiven Datenerhebung nicht abgeschätzt werden.

5.2 Saisonale Schwankungen der Vitamin D-Werte

Die hier nachgewiesene saisonale Schwankung der Vitamin D-Werte des gesamten Pateintenkollektivs ist bereits aus der Literatur bekannt (Amrein et al. 2014; Andersen et al. 2013; Fallis 2006; Hegarty et al. 1994; Tjellesen & Christiansen 1983). Daten hierzu wurden auch bereits in Deutschland erhoben (Schöttker et al. 2014; Woitge et al. 2000; Zittermann et al. 1998). Die Probanden der vorhergehenden Studien stellten sowohl gesunde als auch somatisch vorerkrankte Personen. Ausgeschlossen wurden in der Studie von Woitge et al. und Zittermann et al. lediglich Personen mit Erkrankungen oder Medikation mit bekannter Einflussnahme auf den Calciumhaushalt. Entsprechend den hier vorliegenden Ergebnissen gipfelten die Vitamin D-Werte der Probanden Ende Sommer/Anfang Herbst (Woitge et al. 2000) und erreichten ihre Tiefstwerte im Winter bzw. Frühlingsbeginn (Schöttker et al. 2014; Zittermann et al. 1998). Dabei konnten nur in der Untersuchung von Zittermann et al. ähnlich hohe Schwankungen (ca. 16 ng/ml) wie in dieser Arbeit nachgewiesen werden. Diese saisonalen Schwankungen der Vitamin D-Werte sind durch die Tatsache zu erklären, dass in Gebieten des 50. Breitengrades die UVB-Strahlung in den Monaten von Oktober bis April für eine suffiziente Vitamin D-Produktion der Haut nicht ausreichend ist (Holick 1994) und nicht allein durch Ernährung bzw. ohne ausreichende zusätzliche Vitamin D-Supplementation ausgeglichen werden kann.

5.3 Vitamin D-Werte von MS- und non-MS-Patienten

Die Vitamin D-Serumwerte der MS-Patienten lagen zwar über das Jahr verteilt meist unter den Werten von non-MS Patienten, allerdings zeichnete sich hierfür kein statistisch signifikanter Zusammenhang ab. Bereits vorangegangene

Prävalenzstudien konstatierten niedrigere Vitamin D-Spiegel bei MS-Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen (Soilu-Hänninen et al. 2005; van der Mei et al. 2007; Correale et al. 2009; Kirbas et al. 2013). Hervorzuheben sind darunter die Studien von Kirbas et al. und Soilu-Hänninen et al.: Beide Untersuchungen schlossen nur MS-Patienten zu Krankheitsbeginn und mit geringem EDSS-Wert ein (Kirbas et al.: Patienten mit EDSS-Werten zwischen 0.5 und 1; Soilu-Hänninen et al.: mittlerer EDSS-Wert 1.5 ± 0.1), was die Beeinflussung der Ergebnisse im Sinne einer reversen Kausalität minimiert (siehe nähere Erklärung auch weiter unten).

Ferner wurden im Rahmen von Inzidenzstudien mögliche Zusammenhänge zwischen Vitamin D Serum-Werten und dem Erkrankungsrisiko für eine MS untersucht (Bäårnhielm et al. 2013; Munger et al. 2006; Munger et al. 2011; Salzer et al. 2012). Munger et al. konnten in ihrer Untersuchung von 7 Millionen US-Soldaten feststellen, dass innerhalb des Kollektivs hellhäutiger Patienten mit jedem Anstieg des Vitamin D-Serumwertes um 50 nmol/l das MS-Erkrankungsrisiko um 41 % sank. Salzer et al. konstatierten in ihrer Studie sogar eine 61 %-ige Reduktion des MS-Erkrankungsrisikos bei Vitamin D-Serumwerten ≥ 75 nmol/l im Vergleich zu Werten < 75 nmol/l. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit handelte es sich bei dem jeweiligen Patientenkollektiv der beiden Studien um Inzidenz- und nicht um Prävalenzfälle. D.h. während die Vergleichsstudien ihre Vitamin D-Werte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der MS-Patienten erhoben, lagen hier Vitamin D-Werte von MS-Patienten mit mittlerer Krankheitsdauer von $7,93 \pm 8,29$ Jahren vor. Dadurch muss auf die Möglichkeit einer reversen Kausalität hingewiesen werden, d.h. dass die niedrigen Vitamin D-Spiegel der MS-Patienten nicht Ursache, sondern Folge der MS-Erkrankung sein könnten: Die körperliche Behinderung der MS-Patienten führt in der Regel zu eingeschränkter Mobilität, wodurch körperliche Aktivitäten am Sonnenlicht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung meist reduziert sind. Die Hitzeintoleranz der MS-Patienten aggraviert die beschriebene Problematik im Sommer, was auch die Ergebnisse der Studie von Soilu-Hänninen et al. erklären könnte, die lediglich signifikant reduzierte Vitamin D-Werte der MS-Patienten gegenüber non-MS-Patienten im Sommer nachweisen konnte (Soilu-Hänninen et al. 2005). Multiple Sklerose als chronische Erkrankung birgt zudem die Gefahr einer Mangelernährung der

Betroffenen. All diese Faktoren könnten einen Vitamin D-Mangelzustand infolge der MS-Erkrankung bedingen.

Die vorliegende Untersuchung ergab eine zu den vorhergehenden Studien vergleichbare Tendenz, jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Folgende Faktoren könnten dafür verantwortlich gemacht werden: Neben den nur lückenhaften Informationen zur Vitamin D-Substitution der Patienten, könnten auch die weiter unter 5.1 beschriebenen Vitamin D-Einflussfaktoren zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Ein weiterer Grund für die nur geringe Differenz der Vitamin D-Werte der MS-Patienten gegenüber den non-MS-Patienten könnte darin liegen, dass es sich bei den Kontrollpatienten größtenteils um nicht gesunde Patienten handelte. Vitamin D ist nicht spezifisch für MS. Es wird vermutet, dass es bei der Pathogenese zahlreicher Erkrankungen eine Rolle spielen könnte (u.a. Rachitis, Osteomalazie, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, onkologische Erkrankungen) (Chiu et al. 2004; Christakos et al. 2006; Ford et al. 2014; Garland et al. 2006; Group 2000; Holick 2004b; Liu et al. 2012; Pittas et al. 2006; Rai et al. 2017; Witte et al. 2016). Hierdurch könnten auch die Vitamin D-Serumspiegel der betrachteten kranken non-MS-Patienten beeinflusst worden sein.

5.4 Vitamin D-Werte und Erkrankungsverlauf der MS

In der Untersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Vitamin D-Serumwerten der drei verschiedenen MS-Typen (RR-, SP-, PP-MS). Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Veröffentlichungen bisheriger Literatur: Dort konnten stets signifikant höhere Vitamin D-Werte der RR-MS-Patienten gegenüber den Patienten mit progressiven MS-Erkrankungen (PP-MS, SP-MS) festgestellt werden (Smolders et al. 2008; Thouvenot et al. 2015). Dass sich dieser Unterschied in der vorliegenden Arbeit nicht herausstellte, könnte vorrangig an den geringen Patientenzahlen und der retrospektiven Datenerhebung mit lückenhafter Information bezüglich der Vitamin D-Supplementation der Patienten liegen. Eine Verzerrung durch weitere Vitamin D-Einflussfaktoren wie oben bereits unter 5.1

beschrieben ist nicht auszuschließen (BMI, Hautfarbe, Lebensstil, Erkrankungen/Therapien mit Einflussnahme auf den Vitamin D-Stoffwechsel, genetisches Risikoprofil).

5.5 Vitamin D und EDSS

Es zeigte sich ein Trend für tendenziell niedrigere Vitamin D-Spiegel bei höheren EDSS-Werten und umgekehrt (Schätzer= -0.13). Dieser Zusammenhang erwies sich knapp als nicht signifikant ($p=0.058$). Der EDSS wurde für das Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und Erhalt einer immunmodulatorischen bzw. – suppressiven Therapie adjustiert. Dabei stellten sich folgende Zusammenhänge heraus: Mit zunehmendem Alter stieg der EDSS (Schätzer=0.01, 95%-KI=0.009, 0.015), Frauen hatten einen niedrigeren EDSS als Männer (Schätzer=-0.35, 95%-KI=-0.72,0.015) und mit steigender Krankheitsdauer erhöhte sich auch der EDSS (Schätzer=0.059, 95%-KI=0.036,0.082). All diese Ergebnisse erscheinen plausibel. Der Erhalt einer immunmodulatorischen bzw. – suppressiven Therapie war positiv mit dem EDSS korreliert (Schätzer=0.66, 95%-KI=0.32,1.01). Dies liegt wahrscheinlich in der Tatsache begründet, dass vor allem MS-Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf, d.h. mit hoher Schubfrequenz und hohen EDSS-Werten, eine Dauertherapie erhalten.

Der in dieser Untersuchung festgestellte Trend niedrigerer EDSS-Werte bei höheren Vitamin D-Serumwerten wird durch Ergebnisse vorangehender Studien (Ascherio et al. 2014; Shahbeigi et al. 2013; Smolders et al. 2008; Soilu-Hänninen et al. 2008; Thouvenot et al. 2015; Weinstock-Guttman et al. 2011) unterstützt. In allen Studien konnte eine negative Korrelation zwischen Vitamin D und EDSS festgestellt werden, hierunter mit nachgewiesener Signifikanz bei der Untersuchung von Shahbeigi et al. ($p=0.044$, Spearman-Korrelationskoeffizient= -0.199), Smolder et al. (OR:-0.014, KI:-0.022,-0.006) und Thouvenot et al. ($p=0.041$). Unter den 181 von Thouvenot et al. untersuchten MS-Patienten hatten diejenigen mit Vitamin D-Werten >20 ng/ml eine 2.5 mal höhere Wahrscheinlichkeit EDSS-Werte <4 aufzuweisen ($p=0.041$, 95%-KI=1.04, 5.88) als

Patienten mit Werten <20 ng/ml. Einige der oben angeführten Studien mangelten jedoch an geringen Fallzahlen (Soilu-Hänninen et al. 2008: 23 MS-Patienten, 23 Kontrollpatienten; Shahbeigi et al. 2013: 98 MS-Patienten, 17 Kontrollpatienten).

Untermauert werden diese Ergebnisse von zwei Interventionsstudien, die den Effekt einer Vitamin D-Supplementation auf den EDSS gemessen haben (Burton 2010; Soilu-Hänninen et al. 2012). Beide Studien stellten tendenziell niedrigere EDSS-Werte nach Vitamin D-Supplementation (Burton et al: bis zu 40.000 IU Vitamin D/Tag, Soilu-Hänninen et al: 20.000 IU/Woche) fest. Dabei eignete sich jedoch keine der beiden Studien aufgrund unzureichender Studiendesigns, geringer Power oder nur kurzem follow-up zur Untersuchung klinischer outcomes wie dem EDSS, was möglicherweise die ausbleibende Signifikanz der Ergebnisse erklären könnte. Im Gegensatz zu Burton et al. führten Soilu-Hänninen et al. zwar eine randomisierte doppelblinde Studie durch, die jedoch mit einer MS-Patientenzahl von 66 an geringer Power litt.

Für die fehlende eindeutige Signifikanz der inversen Korrelation zwischen Vitamin D und dem EDSS in der vorliegenden Untersuchung ist wahrscheinlich erneut das retrospektive Design verantwortlich. Dadurch entstanden folgende Schwachpunkte in der Untersuchung:

1. Vitamin D-Supplementation: Es lagen nur lückenhafte Informationen zur Vitamin D-Einnahme der Patienten vor, was zur Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte.
2. Fehlende Berücksichtigung weiterer Vitamin D-Einflussfaktoren (BMI, Lebensstil, Krankheiten/Therapien mit Einflussnahme auf den Vitamin D-Spiegel, genetisches Risikoprofil) (s. auch 5.1)

5.6 Vitamin D und Schubprävalenz

5.6.1 Vitamin D-Mangel der MS-Patienten

Erst kürzlich konnte in einer deutschen Studie gezeigt werden, dass – im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten in Deutschland- signifikant mehr MS-Patienten mit

klinisch isoliertem Syndrom Vitamin D-Serumwerte unter 25 nmol/l aufweisen (Behrens et al. 2016). Dies entspricht den vorliegenden Ergebnissen, in denen ebenfalls bei einem hohen Prozentsatz der MS-Patienten (44%) ein Vitamin D-Mangel (d.h. Vitamin D Werte < 20 ng/ml) nachgewiesen werden konnte. Jedoch wiederum verglichen mit den Ergebnissen eines nationalen Gesundheitssurveys (DEGS1), in dem bereits 61.6% der deutschen Allgemeinbevölkerung eine Vitamin D-Defizienz zeigten (Rabenberg et al. 2015), scheint ein Vitamin D-Mangel nicht verstärkt unter MS-Patienten vertreten zu sein. Der hohe Prozentsatz des nationalen Gesundheitssurveys könnte aber auch im hohen Altersdurchschnitt ihrer Studienteilnehmer begründet liegen: Während 25 % der Teilnehmer des Gesundheitssurveys (DEGS1) zwischen 65 und 79 Jahren alt waren, lag der mittlere Altersdurchschnitt der Studienteilnehmer dieser Untersuchung bei 39.6 Jahren. Es ist bekannt, dass Personen höheren Lebensalters verstärkt zu Vitamin D-Mangel neigen (Holick 2006; Holick 2007; Lips 2001; McKenna 1992), da die Vitamin D-Produktion im Alter sowohl in der atrophischen alten Haut (Holick et al. 1989; Maclaughlin & Holick 1985) als auch in den Nieren abnimmt (Kinyamu et al. 1996; Tsai et al. 1984).

5.6.2 Saisonale Variabilität der Vitamin D-Serumwerte von MS-Patienten

Es zeigte sich eine klare saisonale Schwankung der Vitamin D-Serumwerte der MS-Patienten mit Höchstwerten Ende Sommer/Anfang Herbst und Tiefstwerten Ende Winter/Anfang Frühling.

Dies entspricht den Ergebnissen zahlreicher an MS-Patienten der nördlichen Hemisphäre erhobener Studien (Loken-Amsrud et al. 2012; Runia et al. 2012; Saltytė Benth et al. 2012; Soilu-Hänninen et al. 2005, 2008; Steffensen et al. 2013). Unter diesen finden sich zwei Untersuchungen, die –analog zu den vorliegenden Auswertungen- eine Differenz der Vitamin D-Serum-Höchst- und –Tiefstwerten mit einer Range von 29-51 nmol/l angegeben haben (Saltytė Benth et al. 2012; Steffensen et al. 2013). Dies wiederum entspricht nach Umrechnung 12-20 ng/ml

(1nmol/l = 0,4 ng/ml). In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine Differenz der Vitamin D-Höchst- und Tiefstwerte von 14 ng/ml, was sich somit in die bisherigen Studienergebnissen einreicht. Alle der angeführten Untersuchungen wurden entweder in Norwegen, Finnland oder den Niederlanden durchgeführt (Loken-Amsrud et al. 2012; Runia et al. 2012; Saltytė Benth et al. 2012; Soilu-Hänninen et al. 2005, 2008; Steffensen et al. 2013), sodass diese Arbeit die erste in Deutschland durchgeführte Untersuchung zur saisonalen Variabilität von Vitamin D-Serumwerten bei MS-Patienten ist.

5.6.3 Inverse Assoziation zwischen Vitamin D-Serumwerten und Schubprävalenz

Es ist aus der Literatur bekannt, dass MS-Patienten im akuten Krankheitsschub niedrigere Vitamin D-Spiegel aufweisen als Patienten ohne Schub (Ascherio et al. 2014; Correale et al. 2009; Mowry et al. 2010; Runia et al. 2012; Simpson et al. 2010; Smolders et al. 2008; Soilu-Hänninen et al. 2005, 2008) . Dies konnte auch anhand der hier erhobenen Daten belegt werden. MS Patienten mit Schub wiesen über das gesamte Jahr verteilt niedrigere Vitamin D-Serumwerte auf als MS-Patienten ohne Schub. Eine Regressionsanalyse zeigte, dass sich die Wahrscheinlichkeit für einen Schub mit jedem Anstieg des Vitamin D-Spiegels um 10ng/ml um 20 % senkte. Über vergleichbare Ergebnisse berichteten auch Simpson et al. (Simpson et al. 2010). Sie führten eine prospektive Untersuchung an 145 RR-MS-Patienten durch, indem sie halbjährlich Vitamin D-Messungen vornahmen und die Anzahl an Schüben (hazard rate) über die follow-up-Zeit von ca. 2.3 Jahren registrierten. Sie stellten hierbei fest, dass sich mit jeder Erhöhung des Vitamin D-Spiegels um 10 nmol/l (entspricht ca. 4 ng/ml) das Schubrisiko um 12% senkte (adjustierte Hazard-Ratio=0.88; 95%-KI=0.82–0.95; p=0.001) (Anmerkung: Hazard-Ratio gibt das Verhältnis der hazard rates verschiedener Behandlungsgruppen und somit das Risikoverhältnis an). Der Vorteil dieser Studie liegt in seinem prospektiven Design mit halbjährlichen Vitamin D-Messungen der Patienten, wodurch der ganzjährige Vitamin D-Spiegel der MS-Patienten samt

der saisonalen Schwankungen exakter abgebildet werden kann. Jedoch wurden keine unmittelbaren Vitamin D-Messungen bei Schubereignis vorgenommen. Die monatlichen Vitamin D-Werte und somit auch diejenigen zum Zeitpunkt eines Schubes wurden durch rechnerische Annäherungen ermittelt. Auch in der Studie von Mowry et al. wurde bei 110 MS-Patienten lediglich eine Vitamin D-Bestimmung zu Studienbeginn durchgeführt, unabhängig vom Auftreten eines Schubereignisses. In dieser Untersuchung reduzierte sich die Schubrate mit einer Erhöhung des Vitamin D-Spiegels um 10 ng/ml sogar um 34% (Mowry et al. 2010). Die aktuellste Studie von Ascherio et al. (Ascherio et al. 2014) mit 465 MS-Patienten, die allesamt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung „Klinisch isoliertes Syndrom (KIS)“ in die Studie eingeschlossen wurden, zeigte nach einem durchschnittlichen follow-up von 5 Jahren mit bis zu drei Vitamin D-Messungen (nach 6, 12 und 24 Monaten) eine 27%ige Reduktion der Schubrate bei einer Erhöhung des Vitamin D-Spiegels um 50 nmol/l (entspricht ca. 20 ng/ml).

Im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung führten alle Studien, ausgenommen die von Mowry et al., prospektiv mehrere Vitamin D-Messungen pro Patient durch. Dies ermöglichte zum einen eine exaktere Beschreibung der saisonalen Vitamin D-Schwankungen der MS-Patienten als auch der Vitamin D-Spiegel, die letztendlich für die Triggerung des Schubes verantwortlich waren. Jedoch wurde in vorhergehenden Studien gezeigt, dass die Vitamin D-Spiegel jenseits der saisonalen Effekte intraindividuell nur geringfügig schwanken und somit auch mit einer einmaligen Messung des Vitamin D-Spiegels der Langzeit-Vitamin D-Status ausreichend abgebildet werden kann (Hofmann et al. 2010; Platz et al. 2004). Der Großteil der Studien verfügte mit Patientenzahlen von ca. 70-100 über weitaus kleinere Kohorten als die vorliegende Arbeit, die 415 Patienten in die Analyse einschloss.

5.6.4 Saisonale Verteilung der Schubprävalenzen

Neben saisonalen Schwankungen der Vitamin D-Serumspiegel konnte auch eine saisonale Variabilität der Schubprävalenzen der MS-Patienten mit einem Minimum

im September/Oktober (28%) und Maximum im März/April (47%) festgestellt werden. Eine frühere Studie aus Deutschland, die die Krankheitsaktivität von MS-Patienten anhand monatlicher MRT-Messungen verfolgte, konnte ebenfalls eine Saisonalität der Krankheitsaktivität, jedoch gemessen anhand des Auftretens neuer Gadolinium-aufnehmender MRT-Läsionen, beobachten. Es ergab sich analog zu den vorliegenden Ergebnissen ein Maximum von Gadolinium-aufnehmenden MRT-Läsionen im Frühling/Anfang Sommer und ein Minimum im Herbst (Auer et al. 2000). Eine Saisonalität der Schubprävalenzen wurde bislang nicht in Deutschland, jedoch in Studien aus Finnland und Tasmanien beschrieben (Soilu-Hänninen et al. 2008; Tremlett et al. 2008). Soilu-Hänninen et al. beobachteten erhöhte Schubraten in den Frühlingsmonaten (Soilu-Hänninen et al. 2008). Tremlett et al. berichteten im Vergleich zu den hier präsentierten Ergebnissen über leicht zeitversetzte Höchst- (Wintermonate: Schubrate=1.3; 95%-KI: 1.0–1.8) und Tiefstwerte (Sommermonate: Schubrate=0.9; 95%-KI: 0.7–1.4) (Tremlett et al. 2008). Eine weitere große Studie aus Australien analysierte anhand von Daten aus dem MSBase Register (globales, Internet-basiertes MS-Register mit aktuell 33 teilnehmenden Ländern weltweit) (MS-Base, Neuro-Immunology Registry o.J.) systematisch die Zeitspanne zwischen den Monaten mit reduzierter Sonnenexposition und den Monaten mit maximalen Schubraten in Ländern unterschiedlicher Breitengrade (Spelman et al. 2014). In allen Ländern zeigte sich eine saisonale Variabilität der Schubrate mit Höchstwerten im Frühling und Tiefstwerten im Herbst. Dabei variierte die Zeitspanne zwischen den Monaten mit minimaler Sonnenexposition und den Monaten mit maximaler Schubprävalenz mit dem Breitengrad der Länder: Die mittlere Zeitspanne betrug 2.7 Monate und reduzierte sich mit ansteigendem Breitengrad.

Die durchgeführte Untersuchung deutet nun auf Vitamin D als mögliche Verbindung zwischen Schubprävalenz und Sonnenexposition hin: Die Zeitspanne zwischen dem Vitamin D-Tiefstwert und dem Höchstwert der Schubraten und vice-versa dem Vitamin D-Höchstwert und dem Tiefstwert der Schubraten betrug in dieser Studie 1-2 Monate. Dies würde genau der erwarteten kürzeren Zeitspanne zwischen minimaler Sonnenexposition und Schubprävalenz in Ländern

der nördlichen Hemisphäre entsprechen, wie in den Ergebnissen von Spelman et al. beschrieben.

Ausgehend von diesen Ergebnissen lässt sich festhalten, dass niedrige Vitamin D-Spiegel als Folge geringer Sonnenexposition eine mögliche, biologisch plausible Erklärung für erhöhte Schubraten infolge erniedrigter Sonnenexposition darstellen. Allerdings ist anzunehmen, dass die UVB-Strahlung nicht nur über das synthetisierte Vitamin D, sondern auch auf direktem Weg einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko und die Krankheitsaktivität der MS nimmt. Tatsächlich zeigten neuere Studien, dass UV-Strahlung einen – vom Vitamin-D unabhängigen – immunmodulatorischen Effekt hat (Becklund et al. 2010; Correale & Farez 2013; Hart et al. 2011; Mehta 2010; Schwarz & Schwarz 2011; Spach & Hayes 2005; Zivadinov et al. 2013). In einem Mausmodell der Multiplen Sklerose führte Sonnenexposition der Mäuse zu einem Anstieg der regulatorischen T-Zellen. Eine ebenfalls in diesem Rahmen durchgeführte Machbarkeitsstudie zeigte nach UVB-Phototherapie von 9 MS-Patienten einen Anstieg der regulatorischen T-Zellen als auch einen Abfall des T-Zell-Effektor-Zytokins Interleukin 21, was aber wiederum auch auf einen beobachteten Anstieg der Vitamin D-Spiegel zurückgeführt wurde (Breuer et al. 2014).

Solch ein immunmodulierender Effekt von Vitamin D wurde bereits vielfach untersucht: So scheint es tatsächlich eine Rolle bei der Regulation der T- und B-Zellfunktion sowie der Interleukinausschüttung zu spielen. (Correale et al. 2009; Haas et al. 2016; Jeffery et al. 2009; Smolders et al. 2009). Ein weiterer mit Sonnenlicht und womöglich MS-Krankheitsaktivität in Verbindung stehender Umweltfaktor ist das Hormon Melatonin. Die Hormonsekretion wird durch den Tages-Nacht-Rhythmus reguliert und steigt in Dunkelheit an (Bartness & Goldman 1989). Somit unterliegt die Melatoninsekretion - wie auch die Vitamin D-Produktion - saisonalen Schwankungen, die sich aber genau entgegengesetzt zu den Schwankungen der Vitamin D-Serumwerte verhält, d.h. mit Höchstwerten im Herbst/Winter und Tiefstwerten im Frühling/Sommer (Farez et al. 2015; Ueno-Towatari et al. 2007). Einige Studien konnten eine inverse Korrelation zwischen Melatonin und MS-Krankheitsaktivität bzw. der Entwicklung einer EAE

(experimental autoimmune encephalitis) nachweisen (Farez et al. 2015; Kang et al. 2001). Farez et al. führten dies auf eine mögliche Einflussnahme des Melatonins auf regulatorische und Effektor-T-Zellen und somit auf autoimmune Prozesse der Erkrankung zurück (Farez et al. 2015).

5.6.5 Limitationen der Untersuchung

Die vorliegende Arbeit weist Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt und diskutiert werden müssen. Allen voran ist der retrospektive Charakter der Untersuchung anzuführen. Hierdurch konnten potentielle Störfaktoren wie BMI, Lebensstil, genetisches Risikoprofil, Vitamin D-Supplementation und weitere Vitamin D-Einflussfaktoren wie unter 5.1 erwähnt keine Berücksichtigung finden. Ebenso muss die Möglichkeit einer reversen Kausalität betrachtet werden, d.h. dass die niedrigeren Vitamin D-Spiegel der MS-Patienten im Schub nicht Ursache, sondern Folge des Schubereignisses waren. 25-OH-Vitamin-D₃ hat jedoch eine relativ lange Halbwertszeit von ca. 19 Tagen (Toxnet, Toxicology Data Network 2006). Das mindert die Wahrscheinlichkeit, dass die gemessenen niedrigen Vitamin D-Spiegel zum Zeitpunkt eines Schubes Folge einer verminderten körperlichen Aktivität am Sonnenlicht aufgrund erhöhter schubbedingter Immobilität waren. Für so rasche Änderungen des Vitamin D-Spiegels scheint die Halbwertszeit zu lange zu sein. Zudem zeigten die Ergebnisse, dass der erhöhten Schubprävalenz im Winter erniedrigte Vitamin D-Spiegel vorausgingen und nicht nachfolgten.

Als weiterer Punkt ist anzuführen, dass keine longitudinalen Messungen der individuellen Vitamin D-Serumkonzentrationen durchgeführt wurden. Wie jedoch bereits unter 5.5.3 beschrieben schwanken Vitamin D-Spiegel jenseits der saisonalen Effekte intraindividuell nur geringfügig, sodass auch mit einer einmaligen Messung des Vitamin D-Spiegels der Langzeit-Vitamin D-Status ausreichend abgebildet werden kann (Hofmann et al. 2010; Platz et al. 2004). Ferner sollte berücksichtigt werden, dass Vitamin D-Bestimmungen, die in den Wintermonaten durchgeführt worden sind, zu einer Unterschätzung des

tatsächlichen Vitamin D-Wertes der darauffolgenden zwei Monate geführt haben könnten und Messungen, die in den Sommermonaten durchgeführt worden sind, demzufolge zu einer Überschätzung des Vitamin D-Wertes der folgenden zwei Monate geführt haben könnten. Da diese Problematik aber gleichermaßen Patienten mit und ohne Schub betraf, würde dies schlussendlich in einer insgesamt unterschätzten Effektgröße resultieren.

Darüberhinaus müssen folgende Überlegungen, die zu einem möglichen Bias geführt haben könnten, angestellt werden:

1. Es wurde angenommen, dass die saisonale Verteilung der Patientenbesuche in der neuroimmunologischen Ambulanz aufgrund eines Schubes die Verteilung der Schubprävalenzen bei MS-Patienten über das Jahr widerspiegelte und nicht etwa mehr Patienten im Winter als im Sommer in der neuroimmunologischen Ambulanz gesehen wurden. Gegen eine solche saisonale Beeinflussung der Terminvergabe spricht die nahezu identische Anzahl aller visitierten MS-Patienten (mit und ohne Schub) im Sommer (n=209) und Winter (n=206) innerhalb des Studienzeitraums von 2010-2014.
2. Ein möglicher Bias (Verzerrung) könnte auch durch eine saisonale Beeinflussung der Wahrscheinlichkeit einer Vitamin D-Serumbestimmung bei MS-Patienten der Neuroimmunologie Großhadern erzeugt worden sein. Um dies auszuschließen, wurde eine mögliche saisonale Variabilität der Anzahl von Vitamin D-Serumbestimmungen innerhalb eines Jahres (2012) untersucht. Wie bereits unter 3.4 beschrieben ergab sich eine gleichmäßige Verteilung von Vitamin D-Serumbestimmungen in den Sommer- und Wintermonaten.
3. Zudem muss ausgeschlossen werden, dass die Wahrscheinlichkeit bei Schub eine Vitamin D-Bestimmung zu erhalten höher war als bei fehlendem Schubereignis. Ein solcher Zusammenhang wurde untersucht, indem die Schubprävalenz bei MS-Patienten mit und ohne Vitamin D-Bestimmung in

einem Random sample aus vier der insgesamt 36 Studienmonate erhoben wurde (siehe 3.4).

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse auf eine direkte Verbindung zwischen Vitamin D-Serumkonzentrationen und dem saisonalen Schubrisiko bei MS-Patienten hin. Dass sich die saisonalen Schubschwankungen im klinischen Alltag kaum bemerkbar machen, liegt wohl an ihrer sehr moderaten Ausprägung. Die mittlere Schubrate der MS-Patienten betrug 0.38 mit einem Maximum im März/April (0.47) und Minimum im September/Oktober (0.28), d.h. sie variierte lediglich um ca. 0.1-0.2 Einheiten um den Mittelwert. Es ist jedoch bemerkenswert, wie diese Schubrate durch eine Erhöhung der Vitamin D-Serumwerte modelliert werden kann: Bereits durch eine Erhöhung der Vitamin D-Werte um 10 Einheiten sank die Auftrittswahrscheinlichkeit für einen Schub um 20%, was rund 1/3 des Effekts einer immunmodulatorischen bzw.-suppressiven Therapie ausmachte.

Auf eine protektive Rolle des Vitamin Ds, nicht nur im Hinblick auf die MS-Aktivität, sondern auch auf die Krankheitsentstehung wies die Studie von Nielsen et al. hin (Nielsen et al. 2017): Untersucht wurden die Vitamin D-Spiegel in 521 Blutproben von Neugeborenen mit später diagnostizierter MS und 972 gematchten Kontrollen. Die Untersuchung ergab, dass mit jeder Erhöhung der neonatalen Vitamin D-Spiegel um 25 nmol/l (entspricht ca. 10 ng/ml) die Auftrittswahrscheinlichkeit einer MS um 30% sank.

Um eine klinisch relevante Anhebung der Vitamin D-Spiegel um ca. 10 -20 ng/ml zu erzielen, benötigt man zahlreicher Studien zufolge eine Supplementation mit ca. 25 µg (1.000 IU) Vitamin D (Chapuy et al. 1997; Chapuy et al. 1992; Heaney et al. 2003; Kyriakidou-Himonas et al. 1999). Einige dieser Untersuchungen waren aber durch fehlende Adjustierung für die Saison und nur mangelnd kontrolliertem Studiendesign limitiert. Demgegenüber stehen die Ergebnisse aktueller Studien, die durch eine Supplementation mit niedrigdosiertem Vitamin D (ca. 800 IU/Tag) keine suffiziente Anhebung der Vitamin D-Spiegel erzielen konnten (Etemadifar & Janghorbani 2015; Hiremath et al. 2009; Sotirchos et al. 2016). In der aktuellen Untersuchung von Sotirchos et al. stellte sich heraus, dass nur durch die Gabe von

10.400 IU Vitamin D/Tag für insgesamt sechs Monate ein relevanter Anstieg des Vitamin D-Serumspiegels um 34.9 ng/ml erreicht werden kann. Die Gabe von 800 IU Vitamin D/Tag über den selben Zeitraum bewirkte lediglich eine Anhebung der Vitamin D-Spiegel um 6.9 ng/ml. Ein immunmodulatorischer Effekt in vivo konnte ebenfalls nur durch hochdosierte Vitamin D-Supplementation erzielt werden: Die entsprechende Therapiegruppe zeigte reduzierte Interleukin-17⁺ CD4⁺ T-Zellen, CD161⁺ T-Zellen und Effektor-Gedächtnis CD4⁺T-Zellen, begleitet von einem Anstieg zentraler CD4⁺-Gedächtniszellen und naiver CD4⁺T-Zellen.

5.7 Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine saisonale Schwankung der 25-(OH)-Vitamin-D₃-Serumwerte von MS-Patienten und eine inverse Assoziation dieser Schwankungen zu der klinischen Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose.

In verschiedenen Studien –einschließlich der hier vorliegenden Untersuchung– wurde eine Effektstärke von bis zu 30% Schubratenreduktion bei Erhöhung der Vitamin-D Serumspiegel um 10 ng/ml bei MS-Patienten postuliert (Ascherio et al. 2014; Mowry et al. 2010; Simpson et al. 2010).

Doch was bedeutet das für künftige Therapiestrategien der Multiplen Sklerose?

Bisherige Therapiestudien konnten keinen eindeutigen Effekt von Vitamin D-Gabe auf die Krankheitsaktivität und –verlauf von MS-Patienten nachweisen, was u.a. deren schwachen Studiendesign und der geringen Power geschuldet sein mag (Burton 2010; Etemadifar & Janghorbani 2015; Goldberg et al. 1986; Soilu-Hänninen et al. 2012; Wingerchuk et al. 2005; Kampman et al. 2012). Doch auch die aktuellen Ergebnisse der prospektiven, doppelblinden, randomisierten Interventionsstudie „SOLAR“ fallen negativ aus (Mäurer 2016): Es ergab sich kein Unterschied zwischen den mit Interferon- und Hochdosis-Vitamin D-Gabe (6670 IU/Tag über 4 Wochen, anschließend 14.007 IU/Tag für weitere 44 Wochen) therapierten MS-Patienten und den alleinig mit Interferon behandelten MS-Patienten, gemessen an dem primären Endpunkt „NEDA“ (NEDA = no evidence of

disease activity, d.h. „kein Hinweis auf Krankheitsaktivität“, gemessen am Auftreten von Krankheitsschüben, neuer MRT-Läsionen und einer Behinderungszunahme). Lediglich die kernspintomographische Krankheitsaktivität der MS-Patienten unter Vitamin D-Gabe war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant gemindert (32% Reduktion).

Die Ergebnisse einer weiteren prospektiven, doppelblinden, randomisierten Interventionsstudie, die derzeit zu diesem Thema in Deutschland durchgeführt wird, stehen noch aus (Dörr et al. 2012).

Aus pragmatischer Sicht und auch im Hinblick auf die Effizienz, Sicherheit, Toleranz und Kosten einer Vitamin D-Supplementation, wäre es dennoch sinnvoll Vitamin D-Spiegel bei MS-Patienten regelmäßig oder zumindest in den Wintermonaten zu kontrollieren und bei Bedarf zu substituieren. So konnte auch – wie oben bereits erwähnt- die Studie von Nielsen et al. eine protektive Funktion von Vitamin D auf die spätere Entwicklung einer MS bei Neugeborenen nachweisen, was die Dringlichkeit einer Vitamin D-Kontrolle und gegebenenfalls Supplementation weiter unterstreicht (Nielsen et al. 2017). Welche Vitamin D-Serumwerte als optimal bei MS-Patienten gelten, ist jedoch noch umstritten. Empfohlen wird, die Serumwerte der MS-Patienten ganzjährig in einem Bereich von 40-60 ng/ml zu halten (Bhargava et al. 2014).

6 ZUSAMMENFASSUNG

Zahlreiche Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und erhöhter Krankheitsaktivität bei Patienten mit Multipler Sklerose hin. Dennoch gibt es bis dato kaum Studien, die eine saisonale Variabilität der Schubprävalenz bei MS-Patienten untersucht und sie auf einen möglichen Zusammenhang mit den saisonalen Vitamin D-Schwankungen überprüft haben. In einer großen retrospektiven Querschnittsstudie wurde eine mögliche Assoziation des Vitamin D-Status von MS-Patienten zu Jahreszeit, Verlaufsform der MS, Grad der Behinderung (EDSS-Wert) und Schubrate untersucht. Es standen hierzu die 25-OH-Vitamin D₃ Serumwerte von 1316 Patienten zur Verfügung, die im Zeitraum von 2010-2014 im Rahmen eines Arztbesuches in der neuroimmunologischen Ambulanz am Klinikum Großhadern am Institut für Laboratoriumsmedizin gemessen wurden. Unter den 1316 Patienten fanden sich 756 MS- und 541 non-MS-Patienten. Zu 447 der 756 MS-Patienten wurden anhand von Arztbriefen detaillierte klinische Daten, u.a. der EDSS und das Vorliegen eines Schubereignisses zum Zeitpunkt des Arztbesuches erhoben. Die Vitamin D-Serumwerte aller 1316 Patienten wurden zunächst hinsichtlich jahreszeitlicher Schwankungen untersucht. Es zeigte sich bei 39% ein Vitamin D-Mangel mit Werten unter 20 ng/ml sowie eine klare saisonale Variabilität der Vitamin D-Werte mit Tiefstwerten im Winter/Frühlingsbeginn (Februar: 19.2 ± 9.4 ng/ml, März: 19.6 ± 10.2 ng/ml) und Höchstwerten Ende Sommer/Anfang Herbst (August: 32.98 ± 13.12 , September: 32.86 ± 13.37). Es ergab sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen den Vitamin D-Serumwerten von MS- und non-MS-Patienten noch zwischen den unterschiedlichen MS-Verlaufsformen. Niedrigere Vitamin D-Serumwerte waren tendenziell mit höheren EDSS-Werten bei MS-Patienten aller drei Verlaufsformen assoziiert (Schätzer: -0.13, 95%-KI: -0.27, 0.004). Innerhalb der Patientengruppe mit schubförmigen MS-Verläufen (RR- und SP-MS) zeigten nicht nur die Vitamin D-Serumwerte (Höchstwert: Juli/August 32.3 ± 18.66 ng/ml, Tiefstwert: Januar/Februar 17.2 ± 9.95 ng/ml), sondern auch die beobachtete Schubprävalenz eine saisonale Variabilität mit einem Maximum

im März/April (47%) und Minimum im September/Oktober (28%). Somit folgte dem Tief der Vitamin D-Werte in einem Abstand von 2 Monaten ein Hoch der Schubprävalenzen und umgekehrt. Eine Erhöhung der Vitamin D-Serumwerte um 10 ng/ml ging mit einer Reduktion der Auftrittswahrscheinlichkeit eines Schubes um 20% einher. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine saisonale Schwankung der Vitamin D-Serumwerte bestätigt werden konnte, die zudem eine inverse Assoziation zur klinischen Krankheitsaktivität der MS-Patienten zeigte. Diese Beobachtung spricht für eine Vitamin D-Supplementation von MS-Patienten mit niedrigen Vitamin-D Serumwerten.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Aboraia, A. S., Makowski, B., Bahja, A., Prosser, D., Brancale, A., Jones, G., & Simons, C. (2010). Synthesis and CYP24A1 inhibitory activity of (E)-2-(2-substituted benzylidene)- and 2-(2-substituted benzyl)-6-methoxy-tetralones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(10), 4427–4434. doi:10.1016/j.ejmech.2010.07.001
- Ahn, J., Yu, K., Stolzenberg-Solomon, R., Simon, K. C., McCullough, M. L., Gallicchio, L., Jacobs, E. J., Ascherio, A., Helzlsouer, K., Jacobs, K. B., Li, Q., Weinstein, S. J., Purdue, M., Virtamo, J., Horst, R., Wheeler, W., Chanock, S., Hunter, D. J., Hayes, R. B., Kraft, P., & Albanes, D. (2010). Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Human Molecular Genetics*, 19(13), 2739–2745. doi:10.1093/hmg/ddq155
- Almerighi, C., Sinistro, A., Cavazza, A., Ciaprini, C., Rocchi, G., & Bergamini, A. (2009). 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in Human Monocytes. *Cytokine*, 45(3), 190–197. doi:10.1016/j.cyto.2008.12.009
- Almohmeed, Y. H., Avenell, A., Aucott, L., & Vickers, M. A. (2013). Systematic Review and Meta-Analysis of the Sero-Epidemiological Association between Epstein Barr Virus and Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*, 8(4), e61110. doi:10.1371/journal.pone.0061110
- Alonso, A., & Hernán, M. A. (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology*, 71(2), 129–135. doi:10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34
- Amrein, K., Zajic, P., Schnedl, C., Waltensdorfer, A., Fruhwald, S., Holl, A., Urbanic Purkart, T., Wünsch, G., Valentin, T., Grisold, A., Stojakovic, T., Amrein, S., Pieber, T. R., & Dobnig, H. (2014). Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Critical Care*, 18 (2), R47. doi:10.1186/cc13790
- Andersen, R., Brot, C., Jakobsen, J., Mejbørn, H., Molgaard, C., Skovgaard, L. T., Trolle, E., Tetens, I., & Ovesen, L. (2013). Seasonal changes in vitamin D status among Danish adolescent girls and elderly women: the influence of sun exposure and vitamin D intake. *European Journal Of Clinical Nutrition*, 67(3), 270–274. doi:10.1038/ejcn.2013.3
- Anderson, J. M., Hampton, D. W., Patani, R., Pryce, G., Crowther, R. A., Reynolds, R., Franklin, R. J. M., Giovannoni, G., Compston, D. A. S., Baker, D., Spillantini, M. G.,

- & Chandran, S. (2008). Abnormally phosphorylated tau is associated with neuronal and axonal loss in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Brain*, 131(7), 1736–1748. doi:10.1093/brain/awn119
- Arunabh, S., Pollack, S., Yeh, J., & Aloia, J. F. (2003). Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(1), 157–161. doi:10.1210/jc.2002-020978
- Ascherio, A. (2013). Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*, 13(12 Suppl), 3–9. doi:10.1586/14737175.2013.865866
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Annals of Neurology*, 61(4), 288–299. doi:10.1002/ana.21117
- Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Köchert, K., Simon, K. C., Polman, C. H., Freedman, M. S., Hartung, H.-P., Miller, D. H., Montalbán, X., Edan, G., Barkhof, F., Pleimes, D., Radü, E.-W., Sandbrink, R., Kappos, L., & Pohl, C. (2014). Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurology*, 71(3), 306–314. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5993
- Auer, D. P., Schumann, E. M., Kümpfel, T., Gössl, C., & Trenkwalder, C. (2000). Seasonal Fluctuations of Gadolinium-Enhancing Magnetic Resonance Imaging Lesions in Multiple Sclerosis. *Annals of neurology*, 47(2), 276–277.
- Bäårnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2013). Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(6), 726–732. doi:10.1177/1352458513509508
- Bartness, T., & Goldman, B. (1989). Mammalian pineal melatonin: a clock for all seasons. *Experientia*, 45(10), 939–945. doi:10.1007/bf01953051
- Becklund, B. R., Severson, K. S., Vang, S. V., & DeLuca, H. F. (2010). UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(14), 6418–6423. doi:10.1073/pnas.1001119107
- Behrens, J. R., Rasche, L., Gieß, R. M., Pfuhl, C., Wakonig, K., Freitag, E., Deuschle, K., Bellmann-Strobl, J., Paul, F., Ruprecht, K., & Dörr, J. (2016). Low 25-hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 23(1), 62–67. doi:10.1111/ene.12788
- Bertrand, K. a., Giovannucci, E., Liu, Y., Malspeis, S., Eliassen, a. H., Wu, K., Holmes,

- M. D., Laden, F., & Feskanich, D. (2012). Determinants of plasma 25-hydroxyvitamin D and development of prediction models in three US cohorts. *British Journal of Nutrition*, 25, 1–8. doi:10.1017/S0007114511007409
- Bhargava, P., Cassard, S., Steele, S. U., Azevedo, C., Pelletier, D., Sugar, E. A., Waubant, E., & Mowry, E. M. (2014). The Vitamin D to Ameliorate Multiple Sclerosis (VIDAMS) trial: Study design for a multicenter, randomized, double-blind controlled trial of vitamin D in multiple sclerosis. *Contemporary Clinical Trials*, 39(2), 288–293. doi:10.1016/j.cct.2014.10.004
- Bischof, M. G., Heinze, G., & Vierhapper, H. (2006). Vitamin D status and its relation to age and body mass index. *Hormone Research*, 66(5), 211–215. doi:10.1159/000094932
- Bitsch, A., Schuchardt, J., Bunkowski, S., Kuhlmann, T., & Brück, W. (2000). Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*, 123 (Pt6), 1174–1183. doi:10.1093/brain/123.6.1174
- Bø, L., Vedeler, C. A., Nyland, H. I., Trapp, B. D., & Mørk, S. J. (2003). Subpial Demyelination in the Cerebral Cortex of Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 62(7), 723–732.
- Breuer, J., Schwab, N., Schneider-Hohendorf, T., Marziniak, M., Mohan, H., Bhatia, U., Gross, C. C., Clausen, B. E., Weishaupt, C., Luger, T. A., Meuth, S. G., Loser, K., & Wiendl, H. (2014). Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. *Annals of Neurology*, 75(5), 739–758. doi:10.1002/ana.24165
- Brønnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N., & Stenager, E. (2004). Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*, 127(4), 844–850. doi:10.1093/brain/awh104
- Brot, C., Jørgensen, N. R., & Sørensen, O. H. (1999). The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53(12), 920–926. doi:10.1038/sj.ejcn.1600870
- Burton. (2010). A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(23), 1852–1859.
- Burton, J. M., Eliasziw, M., Trufyn, J., Tung, C., Carter, G., & Costello, F. (2016). A prospective cohort study of vitamin D in optic neuritis recovery. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(1), 82–93. doi:10.1177/1352458516642315
- Chapuy, M. C., Arlot, M. E., Duboeuf, F., Brun, J., Crouzet, B., Arnaud, S., Delmas, P. D., & Meunier, P. J. (1992). Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the

- elderly women. *The New England Journal of Medicine*, 327(23), 1637–1642.
- Chapuy, M. C., Preziosi, P., Maamer, M., Arnaud, S., Galan, P., Hercberg, S., & Meunier, P. J. (1997). Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International*, 7(5), 439–443.
doi:10.1007/s001980050030
- Charcot, JM. (1868). Histologie de la sclérose en plaque. *Gaz Hôp (Paris)*, 41, 554–566
- Chiu, K. C., Chu, A., Go, V. L. W., & Saad, M. F. (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and Beta cell dysfunction. *American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 820–825.
- Christakos, S., Dhawan, P., Shen, Q., Peng, X., Benn, B., & Zhong, Y. (2006). New insights into the mechanisms involved in the pleiotropic actions of 1,25dihydroxyvitamin D3. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1068, 194–203. doi:10.1196/annals.1346.025
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 372(9648), 1502–1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7
- Correale, J., & Farez, M. F. (2013). Modulation of multiple sclerosis by sunlight exposure: Role of cis-urocanic acid. *Journal of Neuroimmunology*, 261(1–2), 134–140. doi:10.1016/j.jneuroim.2013.05.014
- Correale, J., Ysraelit, M. C., & Gaitn, M. I. (2009). Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*, 132(5), 1146–1160.
doi:10.1093/brain/awp033
- Dargahi, N., Katsara, M., Tselios, T., Androutsou, M.-E., de Courten, M., Matsoukas, J., & Apostolopoulos, V. (2017). Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sciences*, 7(7), pii:E78. doi:10.3390/brainsci7070078
- De Stefano, N., Matthews, P. M., Fu, L., Narayanan, S., Stanley, J., Francis, G. S., Antel, J. P., & Arnold, D. L. (1998). Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain : a journal of neurology*, 121(Pt 8), 1469–1477. doi:10.1093/brain/121.8.1469
- DeLuca, G. C., Yates, R. L., Beale, H., & Morrow, S. A. (2015). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathology*, 25(1), 79–98. doi:10.1111/bpa.12220

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014). „Leitlinien der DGN: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“. S. 1-52. Retrieved from https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf [letzter Stand: 20.09.2017]
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. (o.J.) „Multiple Sklerose-Infos: Was ist Multiple Sklerose?“. Retrieved from <https://dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms/#Häufigkeit> [letzter Stand: 23.10.2017]
- Dörr, J., Ohlraun, S., Skarabis, H., & Paul, F. (2012). Efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 13, 15. doi:10.1186/1745-6215-13-15
- Egg, R., Reindl, M., Deisenhammer, F., Linington, C., & Berger, T. (2001). Anti-MOG and anti-MBP antibody subclasses in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 7(5), 285–289. doi:10.1177/135245850100700503
- Epplen, C., Jäckel, S., Santos, E. J. M., D’Souza, M., Poehlau, D., Dotzauer, B., Sindern, E., Haupts, M., Rüde, K. P., Weber, F., Stöver, J., Poser, S., Gehler, W., Malin, J. P., Przuntek, H., & Epplen, J. T. (1997). Genetic predisposition to multiple sclerosis as revealed by immunoprinting. *Annals of Neurology*, 41(3), 341–352. doi:10.1002/ana.410410309
- Etemadifar, M., & Janghorbani, M. (2015). Efficacy of high-dose vitamin D3 supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial. *Iranian journal of neurology*, 14(2), 67–73.
- Fallis, A. . (2006). Vitamin D intake and status in Irish elderly women and adolescent girls. *Irish Journal of Medical Science*, 175(2), 14–20. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
- Farez, M. F., Mascanfroni, I. D., Méndez-Huergo, S. P., Yeste, A., Murugaiyan, G., Garo, L. P., Balbuena Aguirre, M. E., Patel, B., Ysraelit, M. C., Zhu, C., Kuchroo, V. K., Rabinovich, G. A., Quintana, F. J., & Correale, J. (2015). Melatonin Contributes to the Seasonality of Multiple Sclerosis Relapses. *Cell*, 162(6), 1338–1352. doi:10.1016/j.cell.2015.08.025
- Ferguson, B., Matyszak, M. K., Esiri, M. M., & Perry, V. H. (1997). Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*, 120(3), 393–399. doi:10.1093/brain/120.3.393

- Fischer, M. T., Sharma, R., Lim, J. L., Haider, L., Frischer, J. M., Drexhage, J., Mahad, D., Bradl, M., Van Horssen, J., & Lassmann, H. (2012). NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain*, 135(3), 886–899. doi:10.1093/brain/aws012
- Flachenecker, P. & Zettl, U. K. (2015). Epidemiologie. In: Multiple Sklerose. Hrsg. Schmidt, R. M. und Hoffmann, F. A., 6.Auflage, Elsevier GmbH, Urban&Fischer, München, Jena, S. 11-17
- Flachenecker, P. & Zettl, U. K. (2015). Krankheitsverlauf und Prognose. In: Multiple Sklerose. Hrsg. Schmidt, R. M. und Hoffmann, F. A., 6.Auflage, Elsevier GmbH, Urban&Fischer, München, Jena, S. 63-73
- Ford, J. A., MacLennan, G. S., Avenell, A., Bolland, M., Grey, A., Witham, M., & Trial, R. (2014). Cardiovascular disease and vitamin D supplementation : trial analysis , systematic review , and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 100(3), 746–755. doi:10.3945/ajcn.113.082602.Low
- Gale, C., & Martyn, C. (1995). Migrant Studies in Multiple Sclerosis. *Progress in Neurobiology*, 47(4-5), 425–448.
- Garland, C. F., Garland, F. C., Gorham, E. D., Lipkin, M., Newmark, H., Mohr, S. B., & Holick, M. F. (2006). The role of vitamin D in cancer prevention. *American Journal of Public Health*, 96(2), 252–261. doi:10.2105/AJPH.2004.045260
- Genain, C. P., Cannella, B., Hauser, S. L., & Raine, C. S. (1999). Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nature medicine*, 5(2), 170–175. doi:10.1038/5532
- Giovannucci, E., Liu, Y., Rimm, E. B., Hollis, B. W., Fuchs, C. S., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2006). Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(7), 451–459. doi:10.1093/jnci/djj101
- Gold, R., Stadelmann, C., Linker, R., Diem, R., Bähr, M., & Brück, W. (2005). Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der multiplen Sklerose. *Deutsches Ärzteblatt*, 102(17), 1204–1210.
- Goldberg, P., Fleming, M. C., & Picard, E. H. (1986). Multiple sclerosis: Decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Medical Hypotheses*, 21(2), 193–200. doi:10.1016/0306-9877(86)90010-1
- Goodin, D. S., Corwin, M., Kaufman, D., Golub, H., Reshef, S., Rametta, M. J.,

- Knappertz, V., Cutter, G., & Pleimes, D. (2014). Causes of death among commercially insured multiple sclerosis patients in the United States. *PLoS ONE*, 9(8), e105207. doi:10.1371/journal.pone.0105207
- Group, E. A. S. (2000). Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*, 355(9242), 873–876. doi:S0140673699071251 [pii]
- Haas, J., Schwarz, A., Korporeal-Kuhnke, M., Faller, S., Jarius, S., & Wildemann, B. (2016). Hypovitaminosis D upscales B-cell immunoreactivity in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 294, 18–26. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.03.011
- Haines, J. D., Inglese, M., & Casaccia, P. (2012). Axonal damage in multiple sclerosis. *Mt Sinai J Med.*, 78(2), 231–43. doi:10.1002/msj.20246
- Harris, S. S., & Dawson-Hughes, B. (1998). Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *The American journal of clinical nutrition*, 67(6), 1232–1236.
- Hart, P. H., Gorman, S., & Finlay-Jones, J. J. (2011). Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol*, 11(9), 584–596. doi:10.1038/nri3045
- Hauser, S., Waubant, E., Arnold, D. L., Vollmer, T., Antel, J., Fox, R. J., Bar-or, A., Panzara, M., Sarkar, N., Ph, D., Agarwal, S., Langer-gould, A., Ph, D., & CH, S. (2008). B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 358(7), 676–88. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
- Heaney, R. P., Davies, K. M., Chen, T. C., Holick, M. F., & Janet Barger-Lux, M. (2003). Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77(1), 204–210.
- Hedström, A., Bäärnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2011). Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(7), 788–793. doi:10.1177/1352458511399610
- Hedström, A. K., Bäärnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2009). Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 73(9), 696–701. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b59c40
- Hegarty, V., Woodhouse, P., & Khaw, K. (1994). Seasonal Variation in 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone Concentrations in Healthy

- Elderly People. *Age Ageing*, 23(6), 478–482.
- Hernán, M. A., Olek, M. J., & Ascherio, A. (2001). Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 154(1), 69–74. doi:10.1093/aje/154.1.69
- Hibler, E. A., Sardo Molmenti, C. L., Dai, Q., Kohler, L. N., Warren Anderson, S., Jurutka, P. W., & Jacobs, E. T. (2016). Physical activity, sedentary behavior, and vitamin D metabolites. *Bone*, 83, 248–255. doi:10.1016/j.bone.2015.11.016
- Hiremath, G. S., Cettomai, D., Baynes, M., Ratchford, J. N., Newsome, S., Harrison, D., Kerr, D., Greenberg, B. M., & Calabresi, P. a. (2009). Vitamin D status and effect of low-dose cholecalciferol and high-dose ergocalciferol supplementation in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(6), 735–740. doi:10.1177/1352458509102844
- Hoffmann, S., Vitzthum, K., Mache, S., Spallek, M., Quarcoo, D., Groneberg, D. A., Arbeitsmedizin, I., & Univer-, C. (2009). Multiple Sklerose : Epidemiologie , Pathophysiologie , Diagnostik und Therapie. *Praktische Arbeitsmedizin*, 17, 12–18.
- Hofmann, J. N., Yu, K., Horst, R. L., Hayes, R. B., & Purdue, M. P. (2010). Long-term variation in serum 25-hydroxyvitamin D concentration among participants in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(4), 927–931. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-1121
- Hohlfeld, R., Meinl, E., Weber, F., Zipp, F., Schmidt, S., Sotgiu, S., Goebels, N., Voltz, R., Spuler, S., & Iglesias, A. (1995). The role of autoimmune T lymphocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurology*, 45(6 Suppl 6), S33–S38.
- Holick, M. F. (1994). McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D-new horizons for the 21st century. *The American journal of clinical nutrition*, 60(4), 619–630.
- Holick, M. F. (1995). Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61(3Suppl), 638S–645S.
- Holick, M. F. (2004a). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases , cancers , and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6Suppl), 1678–1688.
- Holick, M. F. (2004b). Vitamin D : importance in the prevention of cancers , type 1 diabetes , heart disease,and osteoporosis. *The American Journal of Clinical*

- Nutrition*, 79(3), 362–371. doi:14985208
- Holick, M. F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*, 81(3), 353–373. doi:10.4065/81.3.353
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281. doi:10.1056/NEJMr070553
- Holick, M., Matsuoka, L., & Wortsman, J. (1989). Age, Vitamin D, and Solar Ultraviolet. *The Lancet*, 334(8671), 1104–1105. doi:10.1016/S0140-6736(89)91124-0
- Jääskeläinen, T., Knekt, P., Marniemi, J., Sares-Jäske, L., Männistö, S., Heliövaara, M., & Järvinen, R. (2013). Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health. *European Journal of Nutrition*, 52(2), 513–525. doi:10.1007/s00394-012-0354-0
- Jeffery, L. E., Burke, F., Mura, M., Zheng, Y., Qureshi, O. S., Hewison, M., Walker, L. S. K., Lammas, D. a, Raza, K., & Sansom, D. M. (2009). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 183(9), 5458–5467. doi:10.4049/jimmunol.0803217
- Jurewicz, A., Biddison, W. E., & Antel, J. P. (1998). MHC class I-restricted lysis of human oligodendrocytes by myelin basic protein peptide-specific CD8 T lymphocytes. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 160(6), 3056–3059.
- Kampman, M. T., Steffensen, L. H., Mellgren, S. I., & Jorgensen, L. (2012). Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(1), 1144–1151. doi:10.1177/1352458511434607
- Kang, J. C., Ahn, M., Kim, Y. S., Moon, C., Lee, Y., Wie, M. B., Lee, Y. J., & Shin, T. (2001). Melatonin ameliorates autoimmune encephalomyelitis through suppression of intercellular adhesion molecule-1. *Journal of veterinary science (Suwon-si, Korea)*, 2(2), 85–89.
- Kappos, L. (o.J.). Neurostatus. Retrieved from http://www.waa-registry.org/Doc/EDSS_score_page10.pdf [letzter Stand: 23.10.2017]
- Kassi, E. N., Stavropoulos, S., Kokkoris, P., Galanos, A., Moutsatsou, P., Dimas, C., Papatheodorou, A., Zafeiris, C., & Lyritis, G. (2015). Smoking is a significant

- determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones*, 14(2), 245–250. doi:10.14310/horm.2002.1521
- Kidd, D., Barkhof, F., McConnell, R., Algra, P. R., Allen, I. V., & Revesz, T. (1999). Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain*, 122, 17–26.
- Kimbrough, D. J., Mealy, M. a, Simpson, A., & Levy, M. (2014). Predictors of recurrence following an initial episode of transverse myelitis. *Neurol Neuroimmunology Neuroinflammation*, 1(1), e4, doi:10.1212/NXI.0000000000000004
- Kinyamu, H. K., Gallagher, J. C., Petranick, K. M., & Ryschon, K. L. (1996). Effect of Parathyroid Hormone (hPTH[1-34]) Infusion on Serum 1, 25-Dihydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone in Normal Women. *Journal of bone and mineral research*, 11(10), 1400–1405.
- Kirbas, A., Kirbas, S., Anlar, O., Turkyilmaz, A. K., Cure, M. C., & Efe, H. (2013). Investigation of the relationship between vitamin D and bone mineral density in newly diagnosed multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*, 113(1), 43–47. doi:10.1007/s13760-012-0123-0
- Köhler, W. & Hoffmann, F. A. (2015). Klinik. In: Multiple Sklerose. Hrsg. Schmidt, R. M. und Hoffmann, F. A., 6.Auflage, Elsevier GmbH, Urban&Fischer, München, Jena, S. 55-62
- Kornek, B., & Lassmann, H. (1999). Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. *Brain Pathology*, 9(4), 651–656. doi:10.1111/j.1750-3639.1999.tb00547.x
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452. doi:10.1212/WNL.33.11.1444
- Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., Brück, W., Rauschka, H., Bergmann, M., Schmidbauer, M., Parisi, J. E., & Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, 128(11), 2705–2712. doi:10.1093/brain/awh641
- Kyriakidou-Himonas, M., Aloia, J. F., & Yeh, J. K. (1999). Vitamin D supplementation in postmenopausal black women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(11), 3988–3990. doi:10.1210/jcem.84.11.6132
- Lagunova, Z., Porojnicu, A. C., Lindberg, F., Hexeberg, S., & Moan, J. (2009). The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer research*, 29(9), 3713–3720. doi:19667169

- Levin, L. I., Munger, K. L., Rubertone, M. V, Peck, C. a, Lennette, E. T., Spiegelman, D., & Ascherio, A. (2005). Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 293(20), 2496–2500. doi:10.1001/jama.293.20.2496
- Lips, P. (2001). Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly : Consequences for Bone Loss and Therapeutic Implications. *Endocrine reviews*, 22(4), 477–501.
- Liu, L., Chen, M., Hankins, S. R., Nez, A. E., Watson, R. A., Weinstock, P. J., Newschaffer, C. J., & Eisen, H. J. (2012). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all-cause in United States adults. *American Journal of Cardiology*, 110(6), 834–839. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.013
- Loken-Amsrud, K. I., Holmoy, T., Bakke, S. J., Beiske, A. G., Bjerve, K. S., Bjornara, B. T., Hovdal, H., Lilleas, F., Midgard, R., Pedersen, T., Benth, J. S., Sandvik, L., Torkildsen, O., Wergeland, S., & Myhr, K. M. (2012). Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon-beta treatment. *Neurology*, 79(3), 267–273. doi:10.1212/WNL.0b013e31825fdf01
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*, 46(4), 907–911. doi:10.1212/WNL.46.4.907
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. a, Cutter, G. R., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., & Lubetzki, C. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
- M'Buyamba-Kabangu, J. R., Fagard, R., Lijnen, P., Bouillon, R., Lissens, W., & Amery, A. (1987). Calcium, vitamin D-endocrine system, and parathyroid hormone in black and white males. *Calcified Tissue International*, 41(2), 70–74. doi:10.1007/BF02555247
- Maclaughlin, J., & Holick, M. F. (1985). Aging Decreases the Capacity of Human-Skin to Produce Vitamin-D3. *Journal of Clinical Investigation*, 76(4), 1536–1538. doi:10.1172/JCI112134
- Malik, M., Chen, Y.-Y., Kienzle, M. F., Tomkowicz, B. E., Collman, R. G., & Ptaszniak, A. (2008). Monocyte migration and LFA-1 mediated attachment to brain microvascular endothelia is regulated by SDF-1 α through Lynkinase. *J Immunol*, 181(7), 4632–4637. doi:10.1016/j.cardfail.2013.04.005.Sleep

- Malik, M. T., Healy, B. C., Benson, L. A., Musallam, A., & Weiner, H. L. (2014). Factors associated with recovery from acute optic neuritis in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 82(24), 2173–2179. doi:10.1212/WNL.0000000000000524
- Marrie, R. A., Elliott, L., Marriott, J., Cossoy, M., Blanchard, J., Leung, S., & Yu, N. (2015). Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*, 85(3), 240–247. doi:10.1212/WNL.0000000000001718
- Mäurer, M. (2016). „Neues von Ectrims 2016-Vitamin D“. MS-DOCBLOG. Retrieved from <http://www.ms-docblog.de/multiple-sklerose/neues-von-ectrims-2016-vitamin-d/> [letzter Stand: 23.10.2017]
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.-P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B. Y., & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis . *Annals of Neurology*, 50(1), 121–127. doi:10.1002/ana.1032
- McKenna, M. J. (1992). Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *The American Journal of Medicine*, 93(1), 69–77. doi:10.1016/0002-9343(92)90682-2
- Mehta, B. K. (2010). New hypotheses on sunlight and the geographic variability of multiple sclerosis prevalence. *Journal of the Neurological Sciences*, 292(1–2), 5–10. doi:10.1016/j.jns.2010.02.004
- Millen, A. E., Wactawski-wende, J., Pettinger, M., Melamed, M. L., Tylavsky, F. a, Liu, S., Robbins, J., Lacroix, A. Z., Leboff, M. S., & Jackson, R. D. (2010). Predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Calcium plus Vitamin D clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1324–1335. doi:10.3945/ajcn.2009.28908.Ecologic
- Miller, D. H., Filippi, M., Fazekas, F., Frederiksen, J. L., Matthews, P. M., Montalban, X., & Polman, C. H. (2004). Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 56(2), 273–278. doi:10.1002/ana.20156
- Mischol, S. (2012). „Rücktritt: Ich freue mich auf die Zukunft“. Retrieved from www.serainamischol.ch/old/news112.php [letzter Stand: 23.10.2017]

- Mowry, E. M., Krupp, L. B., Milazzo, M., Chabas, D., Strober, J. B., Belman, A. L., McDonald, J. C., Oksenberg, J. R., Bacchetti, P., & Waubant, E. (2010). Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 67(5), 618–624. doi:10.1002/ana.21972
- MS-Base, Neuro-Immunology Registry (o.J.). Retrieved from <https://www.msbase.org/> [letzer Stand: 23.10.2017]
- Munger, K. L., Chitnis, T., Frazier, A. L., Giovannucci, E., Spiegelman, D., & Ascherio, A. (2011). Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 258(3), 479–485. doi:10.1007/s00415-010-5783-1
- Munger, K., Levin, L., Hollis, B., Howard, N., & Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Journal of the American Medical Association*, 296(23), 2832–2838.
- Münzel, E. J., & Williams, A. (2013). Promoting remyelination in multiple sclerosis—recent advances. *Drugs*, 73(18), 2017–2029. doi:10.1007/s40265-013-0146-8
- Nielsen, N. M., Munger, K. L., Koch-Henriksen, N., Hougaard, D. M., Magyari, M., Jørgensen, K. T., Lundqvist, M., Simonsen, J., Jess, T., Cohen, A., Stenager, E., & Ascherio, A. (2017). Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 88(1), 44–51. doi:10.1002/ana.24210
- Nielsen, T. R., Rostgaard, K., Nielsen, N. M., Koch-Henriksen, N., Haahr, S., Sorensen, P. S., & Hjalgrim, H. (2007). Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol*, 64(1), 72–75. doi:10.1001/archneur.64.1.72
- Petersen, G., Wittmann, R., Arndt, V., & Göpfarth, D. (2014). Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Der Nervenarzt*, 85(8), 990–998. doi:10.1007/s00115-014-4097-4
- Peterson, J. W., Bö, L., Mörk, S., Chang, A., & Trapp, B. D. (2001). Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology*, 50(3), 389–400. doi:10.1002/ana.1123
- Phadke, J. G. (1987). Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 50(5), 523–531.
- Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Li, T., Van Dam, R. M., Willett, W. C., Manson, J. E., & Hu, F. (2006). Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 29(3), 650–656. doi:10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1961

- Platz, E., Leitzmann, M., Hollis, B., Willett, W., & Giovannucci, E. (2004). Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*, 15(3), 255–265.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292–302. doi:10.1002/ana.22366
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., & Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the 'McDonald Criteria'. *Annals of Neurology*, 58(6), 840–846. doi:10.1002/ana.20703
- Rabenberg, M., Scheidt-Nave, C., Busch, M. A., Rieckmann, N., Hintzpeter, B., & Mensink, G. B. M. (2015). Vitamin D status among adults in Germany-results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC public health*, 15:641, 1–15. doi:10.1186/s12889-015-2016-7
- Rai, V., Abdo, J. O. E., Agrawal, S., & Agrawal, D. K. (2017). Vitamin D Receptor Polymorphism and Cancer: An Update. *Anticancer Research*, 37(8), 3991–4003. doi:10.21873/anticancer.11784
- Ramagopalan, S. V., Dymment, D. A., Cader, M. Z., Morrison, K. M., Disanto, G., Morahan, J. M., Berlanga-Taylor, A. J., Handel, A., De Luca, G. C., Sadovnick, A. D., Lepage, P., Montpetit, A., & Ebers, G. C. (2011). Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 70(6), 881–886. doi:10.1002/ana.22678
- Reindl, M., Linington, C., Brehm, U., Egg, R., Dilitz, E., Deisenhammer, F., Poewe, W., & Berger, T. (1999). Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain*, 122(Pt11), 2047–2056. doi:10.1093/brain/122.11.2047
- Reinehr, T., de Sousa, G., Alexy, U., Kersting, M., & Andler, W. (2007). Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *European Journal of Endocrinology*, 157(2), 225–232. doi:10.1530/EJE-07-0188
- Riise, T., Nortvedt, M. W., & Ascherio, A. (2003). Smoking is a risk factor for

- multiple sclerosis. *Neurology*, 61(8), 1122–1124.
doi:10.1212/01.WNL.0000081305.66687.D2
- Rodríguez-Antigüedad Zarranz, A., Mendibe Bilbao, M., Llarena González, C., & Audicana, C. (2014). Mortality and cause of death in multiple sclerosis: Findings from a prospective population-based cohort in bizkaia, basque country, Spain. *Neuroepidemiology*, 42(4), 219–225. doi:10.1159/000359971
- Runia, T. F., Hop, W. C. J., de Rijke, Y. B., Buljevac, D., & Hintzen, R. Q. (2012). Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*, 79(3), 261–266. doi:10.1212/WNL.0b013e31825fdec7
- Saltytė Benth, J., Myhr, K.-M., Løken-Amsrud, K. I., Beiske, a G., Bjerve, K. S., Hovdal, H., Midgard, R., & Holmøy, T. (2012). Modelling and prediction of 25-hydroxyvitamin D levels in Norwegian relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology*, 39(2), 84–93. doi:10.1159/000339360
- Salzer, J., Hallmans, G., Nyström, M., Stenlund, H., Wadell, G., & Sundström, P. (2012). Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*, 79(21), 2140–2145. doi:10.1212/WNL.0b013e3182752ea8
- Sawcer, S., Franklin, R. J. M., & Ban, M. (2014). Multiple sclerosis genetics. *The Lancet Neurology*, 13(7), 700–709. doi:10.1016/S1474-4422(14)70041-9
- Schöttker, B., Jorde, R., Peasey, A., Thorand, B., Jansen, E. H. J. M., Groot, L. de, Streppel, M., Gardiner, J., Ordóñez-Mena, J. M., Perna, L., Wilsgaard, T., Rathmann, W., Feskens, E., Kampman, E., Siganos, G., Njølstad, I., Mathiesen, E. B., Kubínová, R., Pająk, A., Topor-Madry, R., Tamosiunas, A., Hughes, M., Kee, F., Bobak, M., Trichopoulou, A., Boffetta, P., & Brenner, H. (2014). Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348:g3656, 1–15. doi:10.1136/bmj.g3656
- Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F., Kurland, L. T., Kurtzke, J. F., McDowell, F., Nagler, B., Sibley, W. A., Tourtelotte, W. W., & Willmon, T. L. (1965). Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report By the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 122, 552–568.
- Schwarz, T., & Schwarz, A. (2011). Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *European Journal of Cell Biology*, 90(6–7), 560–564. doi:10.1016/j.ejcb.2010.09.011
- Shahbeigi, S., Pakdaman, H., Fereshtehnejad, S. M., Nikravesh, E., Mirabi, N., & Jalilzadeh, G. (2013). Vitamin D3 concentration correlates with the severity of

- multiple sclerosis. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(5), 585–591. doi:10.1212/WNL.78.1_MeetingAbstracts.P05.101
- Simpson, S., Taylor, B., Blizzard, L., Ponsonby, A. L., Pittas, F., Tremlett, H., Dwyer, T., Gies, P., & Van Der Mei, I. (2010). Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 68(2), 193–203. doi:10.1002/ana.22043
- Sloka, S., Silva, C., Wang, J., & Yong, V. W. (2011). Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. *Journal of neuroinflammation*, 8(1), 56. doi:10.1186/1742-2094-8-56
- Smolders, J., Menheere, P., Kessels, a, Damoiseaux, J., & Hupperts, R. (2008). Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(9), 1220–1224. doi:10.1177/1352458508094399
- Smolders, J., Thewissen, M., Peelen, E., Menheere, P., Tervaert, J. W. C., Damoiseaux, J., & Hupperts, R. (2009). Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 4(8), e6635. doi:10.1371/journal.pone.0006635
- Soilu-Hänninen, M., Airas, L., Mononen, I., Heikkilä, A., Viljanen, M., & Hänninen, A. (2005). 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(3), 266–271. doi:10.1191/1352458505ms1157oa
- Soilu-Hänninen, M., Aivo, J., Lindstrom, B.-M., Elovaara, I., Sumelahti, M.-L., Farkkila, M., Tienari, P., Atula, S., Sarasoja, T., Herrala, L., Keskinarkaus, I., Kruger, J., Kallio, T., Rocca, M. A., & Filippi, M. (2012). A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(5), 565–571. doi:10.1136/jnnp-2011-301876
- Soilu-Hänninen, M., Laaksonen, M., Laitinen, I., Erälinna, J.-P., Lilius, E.-M., & Mononen, I. (2008). A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(2), 152–157. doi:10.1136/jnnp.2006.105320
- Sotirchos, E. S., Eckstein, C., Haren, K. Van, Baynes, M., Gocke, A., & Steinman, L. (2016). Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology*, 86(4), 382–390.
- Spach, K. M., & Hayes, C. E. (2005). Vitamin D3 confers protection from

- autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 175(6), 4119–4126.
doi:10.4049/jimmunol.175.6.4119
- Spelman, T., Gray, O., Trojano, M., Petersen, T., Izquierdo, G., Lugaresi, A., Hupperts, R., Bergamaschi, R., Duquette, P., Grammond, P., Giuliani, G., Boz, C., Verheul, F., Oreja-Guevara, C., Barnett, M., Grand'Maison, F., Edite Rio, M., Lechner-Scott, J., Van Pesch, V., Fernandez Bolanos, R., Flechter, S., Den Braber-Moerland, L., Iuliano, G., Amato, M. P., Slee, M., Cristiano, E., Saladino, M. L., Paine, M., Vella, N., Kasa, K., Deri, N., Herbert, J., Moore, F., Petkovska-Boskova, T., Alroughani, R., Savino, A., Shaw, C., Vucic, S., Santiago, V., Bacile, E. A., Skromne, E., Poehlau, D., Cabrera-Gomez, J. A., Lucas, R., & Butzkueven, H. (2014). Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Annals of neurology*, 76(6), 880–890. doi:10.1002/ana.24287
- Steffen, C. (2011). „Körper als Feind“. Neue Zürcher Zeitung. Retrieved from https://www.nzz.ch/koerper_als_feind-1.13233813 [letzter Stand: 23.10.2017]
- Steffensen, L. H., Brustad, M., & Kampman, M. T. (2013). What is needed to keep persons with multiple sclerosis vitamin D-sufficient throughout the year? *Journal of Neurology*, 260(1), 182–188. doi:10.1007/s00415-012-6611-6
- Storch, M. K., Piddlesden, S., Haltia, M., Iivanainen, M., Morgan, P., & Lassmann, H. (1998). Multiple sclerosis: In situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Annals of Neurology*, 43(4), 465–471.
doi:10.1002/ana.410430409
- Széles, L., Keresztes, G., Töröcsik, D., Balajthy, Z., Krenács, L., Pólska, S., Steinmeyer, A., Zuegel, U., Pruenster, M., Rot, A., & Nagy, L. (2009). 1,25-dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 182(4), 2074–2083. doi:10.4049/jimmunol.0803345
- Thacker, E. L., Mirzaei, F., & Ascherio, A. (2006). Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis. *Annals of Neurology*, 59(3), 499–503.
doi:10.1002/ana.20820
- Thouvenot, E., Orsini, M., Daures, J. P., & Camu, W. (2015). Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 22(3), 564–569.
doi:10.1111/ene.12617

- Thuesen, B., Husemoen, L., Fenger, M., Jakobsen, J., Schwarz, P., Toft, U., Ovesen, L., Jørgensen, T., & Linneberg, A. (2012). Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone*, 50(3), 605–610. doi:10.1016/j.bone.2011.12.016
- Tjellesen, L., & Christiansen, C. (1983). Vitamin D metabolites in normal subjects during one year. A longitudinal study. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 43(1), 85–89. doi:10.1080/00365518309168226
- Toxnet, Toxicology Data Network (2006). „Cholecalciferol“. Retrieved from <http://Toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+820> [letzter Stand: 23.10.2017]
- Trapp, B. D., Peterson, J. W., Ransohoff, R. M., Rudick, R. A., Mork, S., Bo, L., Mörk, S., & Bö, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 338(5), 278–285. doi:10.1056/NEJM199801293380502
- Tremlett, H., Van Der Mei, I. A. F., Pittas, F., Blizzard, L., Paley, G., Mesaros, D., Woodbaker, R., Nunez, M., Dwyer, T., Taylor, B. V., & Ponsonby, A. L. (2008). Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 31(4), 271–279. doi:10.1159/000166602
- Trojano, M., Paolicelli, D., Bellacosa, a, & Cataldo, S. (2003). The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: clinical evaluation. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 24 Suppl 5, S268-270. doi:10.1007/s10072-003-0171-6
- Truyen, L., Van Waesberghe, J. H. T. M., Van Walderveen, M. A. A., Van Oosten, B. W., Polman, C. H., Hommes, O. R., Adèr, H. J. A., & Barkhof, F. (1996). Accumulation of hypointense lesions (‘black holes’) on T1 spin- echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 47(6), 1469–1476.
- Tsai, K., Iii, H. H., Kumar, R., & Riggs, B. L. (1984). Impaired Vitamin D metabolism with aging in women. Possible Role in pathogenesis of senile osteoporosis. *The Journal of clinical investigation*, 73(6), 1668–1672.
- Ueno-Towatari, T., Norimatsu, K., Blazejczyk, K., Tokura, H., & Morita, T. (2007). Seasonal Variations of Melatonin Secretion in Young Females under Natural and Artificial Light Conditions in Fukuoka, Japan. *Journal of Physiological Anthropology*, 26(2), 209–215. doi:10.2114/jpa2.26.209
- van der Mei, I. a F., Ponsonby, a-L., Dwyer, T., Blizzard, L., Taylor, B. V., Kilpatrick, T., Butzkueven, H., & McMichael, a J. (2007). Vitamin D levels in people with

- multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *Journal of neurology*, 254(5), 581–590. doi:10.1007/s00415-006-0315-8
- Wang, T. J., Zhang, F., Richards, J. B., Kestenbaum, B., Van Meurs, J. B., Berry, D., Kiel, D. P., Streeten, E. A., Ohlsson, C., Koller, D. L., Peltonen, L., Cooper, J. D., O'Reilly, P. F., Houston, D. K., Glazer, N. L., Vandenput, L., Peacock, M., Shi, J., Rivadeneira, F., McCarthy, M. I., Anneli, P., De Boer, I. H., Mangino, M., Kato, B., Smyth, D. J., Booth, S. L., Jacques, P. F., Burke, G. L., Goodarzi, M., Cheung, C. L., Wolf, M., Rice, K., Goltzman, D., Hidioglou, N., Ladouceur, M., Wareham, N. J., Hocking, L. J., Hart, D., Arden, N. K., Cooper, C., Malik, S., Fraser, W. D., Hartikainen, A. L., Zhai, G., Macdonald, H. M., Forouhi, N. G., Loos, R. J. F., Reid, D. M., Hakim, A., Dennison, E., Liu, Y., Power, C., Stevens, H. E., Jaana, L., Vasan, R. S., Soranzo, N., Bojunga, J., Psaty, B. M., Lorentzon, M., Foroud, T., Harris, T. B., Hofman, A., Jansson, J. O., Cauley, J. A., Uitterlinden, A. G., Gibson, Q., Järvelin, M. R., Karasik, D., Siscovick, D. S., Econs, M. J., Kritchevsky, S. B., Florez, J. C., Todd, J. A., Dupuis, J., Hyppönen, E., & Spector, T. D. (2010). Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *The Lancet*, 376(9736), 180–188. doi:10.1016/S0140-6736(10)60588-0
- Wanke, F., Moos, S., Croxford, A. L., Heinen, A. P., Gräf, S., Kalt, B., Tischner, D., Zhang, J., Christen, I., Bruttger, J., Yogev, N., Tang, Y., Zayoud, M., Israel, N., Karram, K., Reißig, S., Lacher, S. M., Reichhold, C., Mufazalov, I. A., Ben-Nun, A., Kuhlmann, T., Wettschureck, N., Sailer, A. W., Rajewsky, K., Casola, S., Waisman, A., & Kurschus, F. C. (2017). EBI2 Is Highly Expressed in Multiple Sclerosis Lesions and Promotes Early CNS Migration of Encephalitogenic CD4 T Cells. *Cell Reports*, 18(5), 1270–1284. doi:10.1016/j.celrep.2017.01.020
- Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R., Qu, J., Cookfair, D., Duan, X., Bang, E., Bergsland, N., Hussein, S., Cherneva, M., Willis, L., Heininen-Brown, M., & Ramanathan, M. (2011). Vitamin D metabolites are associated with clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82(2), 189–195. doi:10.1136/jnnp.2010.227942
- Willer, C. J., Dymment, D. A., Risch, N. J., Sadovnick, A. D., & Ebers, G. C. (2003). Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(22), 12877–12882. doi:10.1073/pnas.1932604100
- Wingerchuk, D. M., Lesaux, J., Rice, G. P. A., Kremenutzky, M., & Ebers, G. C. (2005). A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and*

- psychiatry*, 76(9), 1294–1296. doi:10.1136/jnnp.2004.056499
- Witte, K. K., Byrom, R., Gierula, J., Paton, M. F., Jamil, H. A., Lowry, J. E., Gillott, R. G., Barnes, S. A., Chumun, H., Kearney, L. C., Greenwood, J. P., Plein, S., Law, G. R., Pavitt, S., Barth, J. H., Cubbon, R. M., & Kearney, M. T. (2016). Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(22), 2593–2603. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.508
- Woitge, H. W., Knothe, A., Witte, K., Schmidt-Gayk, H., Ziegler, R., Lemmer, B., & Seibel, M. J. (2000). Circaannual rhythms and interactions of vitamin D metabolites, parathyroid hormone, and biochemical markers of skeletal homeostasis: a prospective study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 15(12), 2443–2450. doi:10.1359/jbmr.2000.15.12.2443
- Yetley, E. a. (2008). Assessing the vitamin D status of the US population. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2), 558S–564S. doi:88/2/558S [pii]
- Zittermann, A., Scheld, K., & Stehle, P. (1998). Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 52(7), 501–506. doi:10.1038/sj.ejcn.1600591
- Zivadinov, R., Treu, C. N., Weinstock-Guttman, B., Turner, C., Bergsland, N., O'Connor, K., Dwyer, M. G., Carl, E., Ramasamy, D. P., Qu, J., & Ramanathan, M. (2013). Interdependence and contributions of sun exposure and vitamin D to MRI measures in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84, 1075–1081. doi:10.1136/jnnp-2012-304661

Eigene Publikation:

- Hartl, C., Obermeier, V., Gerdes, L. A., Brügel, M., von Kries, R., & Kümpfel, T. (2017). Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 375, 160–164. doi:10.1016/j.jns.2017.01.059

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Demographische Verteilung der Multiplen Sklerose
Abbildung 2:	Verlauf der Multiplen Sklerose
Abbildung 3:	Die häufigsten Symptome der Multiplen Sklerose
Abbildung 4:	Pathophysiologisches Modell der Multiplen Sklerose
Abbildung 5:	Darstellung der MS-Inzidenz in Bezug zur EBV-Infektion
Abbildung 6:	Vitamin D-Quellen
Abbildung 7:	Stufentherapie der Multiplen Sklerose
Abbildung 8:	Sinusoidale Regression
Abbildung 9:	Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs
Abbildung 10:	Saisonale Schwankungen der 25-OH-Vitamin D-Werte
Abbildung 11:	Beschreibung der drei Diagnosegruppen
Abbildung 12:	Darstellung der Vitamin D-Werte der drei Diagnosegruppen (Nicht-Autoimmun, Autoimmun, MS)
Abbildung 13:	MS-Patienten, gruppiert nach ihren Erkrankungsverläufen
Abbildung 14:	Summe der Patienten mit verfügbarem EDSS
Abbildung 15:	Vitamin D Werte, modelliert durch Sinuskurve
Abbildung 16:	MS-Patienten und die Prävalenz von Schüben zum Zeitpunkt der Blutentnahme
Abbildung 17:	Mittlere Vitamin D-Serumkonzentrationen und ihr saisonaler Verlauf, modelliert durch eine sinusoidale Regression
Abbildung 18:	Anteil der Patienten mit Schub zum Zeitpunkt des Arztbesuches, modelliert durch eine kubische Regression
Abbildung 19:	Mittlere Vitamin D-Werte der Patienten mit und ohne Schub zum Zeitpunkt der Untersuchung

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Beschreibung der Diagnosegruppen „Autoimmune Diagnosen ohne MS“ und „Nicht-autoimmune Diagnosen“
Tabelle 2:	Charakteristika der gesamten Patientenpopulation
Tabelle 3:	Basisdaten aller MS-Patienten
Tabelle 4:	Klinische Charakteristika der MS-Patienten der Kohorte 1
Tabelle 5:	Vitamin D-Mittelwerte der drei Diagnosegruppen
Tabelle 6:	MS vs. nicht-autoimmune Erkrankung
Tabelle 7:	MS vs. autoimmune Erkrankung (außer MS)
Tabelle 8:	Autoimmune Erkrankung (außer MS) vs. nicht- autoimmune Erkrankung
Tabelle 9:	Vitamin D-Werte der verschiedenen MS-Typen in Bezug auf die Jahresquartale
Tabelle 10:	Multiple Regressionsanalyse mit EDSS als Zielvariable
Tabelle 11:	Logistische Regressionsanalyse mit Schub als Zielvariable

10 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Tania Kümpfel für die Überlassung des hochinteressanten Themas und ihr kontinuierliches Engagement bei der Betreuung dieser Arbeit. Die Zusammenarbeit habe ich als sehr intensiv und motivierend erfahren und die stets sehr konstruktive Kritik hat wesentlich zur Bewerkstelligung der Arbeit beigetragen. Ich danke für die Durchsicht dieser Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung dieser Arbeit notwendig waren.

Prof. Dr. med. M.Sc. Rüdiger von Kries sowie Dr. rer. nat. Dipl.-Stat. Viola Obermeier möchte ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Arbeit und die damit verbundene überaus freundliche, hilfsbereite und intensive Zusammenarbeit danken. Die gemeinsame Arbeit habe ich als sehr befruchtend und anspornend erlebt.

Dem gesamten Team der Neuroimmunologischen Ambulanz, insbesondere Frau Prof. Dr. Tania Kümpfel, Frau Sabine Pitter und Frau Angelika Bamberger danke ich für das überaus warmherzige und hilfsbereite Arbeitsklima.

Abschließend möchte ich meiner Familie, allen voran meinen Eltern und meiner kleinen Schwester Anna, für die bedingungslose und liebevolle Unterstützung während des gesamten Studiums und zuletzt während dieser Arbeit danken. Meinen Schwestern Anna und Sissi danke ich für die Geduld und Hilfestellung bei meinen wiederkehrenden technischen Problemen während dieser Arbeit.

11 ANHANG

neuroSTATUS

Standardised Neurological Examination and Assessment of Kurtzke's *Functional Systems*¹ and *Expanded Disability Status Scale*¹

SOURCE DOCUMENT

SUBJECT NO/SUBJECT INITIALS
COUNTRY/CENTRE NO
NAME OF EDSS RATER
DATE OF EXAMINATION

¹ slightly modified from J. F. Kurtzke, Neurology 1983;33,1444-52
© L. Kappos, Department of Neurology, University Hospitals,
CH-4031 Basel, Version 06/98

To ensure unbiased EDSS assessment, the EDSS rater should not inquire about the patients' condition except as necessary to perform the EDSS assessment.

Patients must be observed to walk the required distance.

NEUROSTATUS (NS)

In the Neurostatus «signs only» is noted when the examination reveals signs of which the patient is unaware.

FUNCTIONAL SYSTEMS (FS)

A score of 1 in the Functional Systems implies that the patient is not aware of the deficit and that the deficit or sign does not interfere with normal daily activities (with the exceptions of optic, vegetative and cerebral functions).

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

EDSS should not be lower than the highest score of the FS.

Symptoms which are not MS-related will not be taken into consideration for assessments, but should be noted.

In the definitions of EDSS grades 6.0 and 6.5 both a description of assistance required and of the walking range are included.

In general, the distinction of bilateral versus unilateral assistance required to walk overrules the walking range.

However, the following exceptions are suggested,

If a patient is able to walk considerably longer than 100 m with two sticks, crutches or braces he is in grade 6.0.

If a patient is able to walk more than 10 m and less than 100 m with two sticks, crutches or braces he is in grade 6.5.

If a patient needs assistance by another person (as opposed to one stick, crutch or brace) and/or is not able to walk more than 50 m with one stick, crutch or brace he is in grade 6.5.


 -

 - - 2 0

neurostatus

Definitions

* = optional

Visual Acuity

The visual acuity score is based on the line in the Snellen chart at 20 feet (5 meters) for which the patient makes no more than one error (use best available correction). Alternatively, best corrected near vision can be assessed, but this should be noted and consistently performed during follow-up examinations.

Visual Fields

0 = normal

1 = signs only: deficits present only on formal (confrontational) testing

2 = moderate: patient aware of deficit, but incomplete hemianopsia on examination

3 = marked: complete homonymous hemianopsia or equivalent

Scotoma

0 = none

1 = small: detectable only on formal (confrontational) testing

2 = large: spontaneously reported by patient

* Disc Pallor

0 = not present

1 = present

VISUAL (OPTIC) FUNCTIONS

OPTIC FUNCTIONS	OD	OS
Visual Acuity (corrected)		
Visual Fields		
Scotoma		
* Disc Pallor		

Note:

When determining the EDSS step, the Visual FS score is converted to a lower score as follows:

Visual FS Score	Converted Visual FS Score
6	4
5	3
4	3
3	2
2	2
1	1

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

0 = normal
1 = disc pallor and/or mild scotoma and/or visual acuity (corrected) of worse eye less than 20/20 (1.0) but better than 20/30 (0.67)
2 = worse eye with large scotoma and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/30 to 20/59 (0.67–0.34)
3 = worse eye with large scotoma or moderate decrease in fields and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/60 to 20/99 (0.33–0.2)
4 = worse eye with marked decrease of fields and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/100 to 20/200 (0.2–0.1); grade 3 plus maximal acuity of better eye of 20/60 (0.3) or less
5 = worse eye with maximal visual acuity (corrected) less than 20/200 (0.1); grade 4 plus maximal acuity of better eye of 20/60 (0.3) or less
6 = grade 5 plus maximal visual acuity of better eye of 20/60 (0.3) or less


 -

 - - 2 0

neurostatus

Definitions

Extraocular Movements (EOM) Impairment

0 = none; 1 = signs only: subtle and barely clinically detectable EOM weakness, patient does not complain of blurry vision, diplopia or discomfort; 2 = mild: subtle and barely clinically detectable EOM weakness of which patient is aware; or obvious incomplete paralysis of any eye movement of which patient is not aware; 3 = moderate: obvious incomplete paralysis of any eye movement of which patient is aware; or complete loss of movement in one direction of gaze in either eye; 4 = marked: complete loss of movement in more than one direction of gaze in either eye

Nystagmus

0 = none; 1 = signs only or mild: gaze evoked nystagmus below the limits of "moderate" (equivalent to a Brainstem FS score of 1); 2 = moderate: sustained nystagmus on horizontal or vertical gaze at 30 degrees, but not in primary position, patient may or may not be aware of the disturbance; 3 = severe: sustained nystagmus in primary position or coarse persistent nystagmus in any direction that interferes with visual acuity; complete internuclear ophthalmoplegia with sustained nystagmus of the abducting eye; oscillopsia

Trigeminal Damage

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: clinically detectable numbness of which patient is aware; 3 = moderate: impaired discrimination of sharp/dull in one, two or three trigeminal branches; trigeminal neuralgia (at least one attack in the last 24 hours); 4 = marked: unable to discriminate between sharp/dull or complete loss of sensation in entire distribution of one or both trigeminal nerves

Facial Weakness

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: clinically detectable facial weakness of which patient is aware; 3 = moderate: incomplete facial palsy, such as weakness of eye closure that requires patching overnight or weakness of mouth closure that results in drooling; 4 = marked: complete unilateral or bilateral facial palsy with lagophthalmus or difficulty with liquids

Hearing Loss

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild; 3 = moderate: cannot hear finger rub and/or misses several whispered numbers; 4 = marked: misses all or nearly all whispered numbers

Dysarthria

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: clinically detectable dysarthria of which patient is aware; 3 = moderate: obvious dysarthria during ordinary conversation that impairs comprehensibility; 4 = marked: incomprehensible speech; 5 = inability to speak

BRAINSTEM FUNCTIONS

CRANIAL NERVE EXAMINATION

Extraocular Movements (EOM) Impairment	
Nystagmus	
Trigeminal Damage	
Facial Weakness	
Hearing Loss	
Dysarthria	
Dysphagia	
Other Bulbar Functions	

Dysphagia

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: difficulty with thin liquids; 3 = moderate: difficulty with liquids and solid food; 4 = marked: sustained difficulty with swallowing; requires a pureed diet; 5 = inability to swallow

Other Bulbar Functions

0 = normal; 1 = signs only; 2 = mild disability: clinically detectable deficit of which patient is usually aware; 3 = moderate disability; 4 = marked disability

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

0 = normal
1 = signs only
2a = moderate nystagmus
2b = other mild disability
3a = severe nystagmus
3b = marked extraocular weakness
3c = moderate disability of other cranial nerves
4a = marked dysarthria
4b = other marked disability
5 = inability to swallow or speak


 -

 - - 2 0

neurostatus

Definitions

* = optional

Reflexes

0 = absent; 1 = diminished; 2 = normal; 3 = exaggerated;

4 = nonsustained clonus (a few beats of clonus); 5 = sustained clonus

Plantar Response

0 = flexor; 1 = neutral or equivocal; 2 = extensor

Cutaneous Reflexes

0 = normal; 1 = weak; 2 = absent

* Palmomental Reflex

0 = absent; 1 = present

Limb Strength

The weakest muscle in each group defines the score for that muscle group. Use of functional tests, such as hopping on one foot and walking on heels/toes, are recommended in order to assess BMRC grades 3-5.

BMRC Rating Scale

0 = no muscle contraction detected; 1 = visible contraction without visible joint movement; 2 = visible movement only on the plane of gravity; 3 = active movement against gravity, but not against resistance; 4 = active movement against resistance, but not full strength; 5 = normal strength

Functional Tests

* Pronator Drift (upper extremities)

Pronation and downward drift: 0 = none; 1 = mild; 2 = evident

* Position Test (lower extremities – ask patient to lift both legs together, with legs fully extended at the knee)

Sinking:

0 = none; 1 = mild; 2 = evident; 3 = able to lift only one leg at a time (grade from the horizontal position at the hip joints...°);

4 = unable to lift one leg at a time

* Walking on heels/toes

0 = normal; 1 = impaired; 2 = not possible

* Hopping on one foot

0 = normal; 1 = 6–10 times; 2 = 1–5 times; 3 = not possible

Limb Spasticity (after rapid flexion of the extremity)

0 = none; 1 = mild: barely increased muscle tone; 2 = moderate: moderately increased muscle tone that can be overcome and full range of motion is possible; 3 = severe: severely increased muscle tone that is extremely difficult to overcome and full range of motion is not possible; 4 = contracted

Gait Spasticity

0 = none; 1 = barely perceptible; 2 = evident: minor interference with function; 3 = permanent shuffling: major interference with function

PYRAMIDAL FUNCTIONS

REFLEXES	R	> <	L
Biceps			
Triceps			
Brachioradialis			
Knee			
Ankle			
Plantar Response			
Cutaneous Reflexes			
* Palmomental Reflex			

LIMB STRENGTH		
Deltoids		
Biceps		
Triceps		
Wrist/Finger Flexors		
Wrist/Finger Extensors		
Hip Flexors		
Knee Flexors		
Knee Extensors		
Plantar Flexion		
Dorsiflexion		
* Pronator Drift – pronation		
* Pronator Drift – downward drift		
* Position Test LE – sinking		
(able to lift only one leg at a time)		°
* Walking on heels		
* Walking on toes		
* Hopping on one foot		

SPASTICITY		
Arms		
Legs		
Gait		

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	
0 = normal	
1 = abnormal signs without disability	
2 = minimal disability: patient complains of fatigability or reduced performance in strenuous motor tasks and/or BMRC grade 4 in one or two muscle groups	
3a = mild to moderate paraparesis or hemiparesis: usually BMRC grade 4 in more than two muscle groups or BMRC grade 3 in one or two muscle groups; movements against gravity are possible	
3b = severe monoparesis: BMRC grade 2 or less in one muscle group	
4a = marked paraparesis or hemiparesis: usually BMRC grade 2 in two limbs	
4b = moderate tetraparesis: BMRC grade 3 in three or more limbs	
4c = monoplegia: BMRC grade 0 or 1 in one limb	
5a = paraplegia: BMRC grade 0 or 1 in all muscle groups of the lower limbs	
5b = hemiplegia	
5c = marked tetraparesis: BMRC grade 2 or less in three or more limbs	
6 = tetraplegia: BMRC grade 0 or 1 in all muscle groups of the upper and lower limbs	


 -

 - - 2 0

neurostatus

Definitions

UE = upper extremities

LE = lower extremities

Head Tremor

0 = none; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe

Truncal Ataxia

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: swaying with eyes closed;
3 = moderate: swaying with eyes open; 4 = severe: unable to sit
without assistance

Limb Ataxia

(tremor/dysmetria and rapid alternating movements)

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: tremor or clumsy movements
easily seen, minor interference with function; 3 = moderate:
tremor or clumsy movements interfere with function in all
spheres
4 = severe: most functions are very difficult

Tandem (straight line) Walking

0 = normal; 1 = impaired; 2 = not possible

Gait Ataxia

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: abnormal balance only with
tandem walking; 3 = moderate: abnormal balance with ordinary
walking; 4 = severe: unable to walk more than a few steps unas-
sisted or requires a walking aid or assistance by another person
because of ataxia

Romberg Test

0 = normal; 1 = mild: mild instability with eyes closed; 2 = moder-
ate: not stable with eyes closed; 3 = severe: not stable with eyes
open

Other Cerebellar Tests

0 = normal; 1 = mild abnormality; 2 = moderate abnormality;
3 = severe abnormality

Note:

The presence of severe gait ataxia alone (without severe truncal
ataxia and severe ataxia in three or four limbs) results in a Cer-
ebellar FS score of 3.

If weakness interferes with the testing of ataxia, score the
patient's actual performance, but also indicate the possible role
of weakness by marking an "X" after the Cerebellar FS score.

CEREBELLAR FUNCTIONS

CEREBELLAR EXAMINATION		
Head Tremor		
Truncal Ataxia		
	R	L
Tremor/dysmetria UE		
Tremor/dysmetria LE		
Rapid Alternating Movements UE Impairment		
Rapid Alternating Movements LE Impairment		
Tandem Walking		
Gait Ataxia		
Romberg Test		
Other Cerebellar Tests i.e. rebound		

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	
0 = normal	
1 = abnormal signs without disability	
2 = mild ataxia	
3a = moderate truncal ataxia	
3b = moderate limb ataxia	
3c = moderate or severe gait ataxia	
4 = severe truncal ataxia and severe ataxia in three or four limbs	
5 = unable to perform coordinated movements due to ataxia	
X = pyramidal weakness (BMRC grade 3 or worse in limb strength) interferes with cerebellar testing	



				-				
--	--	--	--	---	--	--	--	--

--	--	--

						2	0		

neuroSTATUS

Definitions

UE = upper extremities

LE = lower extremities

* = optional

Superficial Sensation (light touch and pain)

0 = normal

1 = signs only: slightly diminished sensation (temperature, figure writing) on formal testing of which patient is not aware

2 = mild: patient is aware of impaired light touch or pain, but is able to discriminate sharp/dull

3 = moderate: impaired discrimination of sharp/dull

4 = marked: unable to discriminate between sharp/dull and/or unable to feel light touch

5 = complete loss: anaesthesia

Vibration Sense (at the most distal joint)

0 = normal

1 = mild: graded tuning fork 5–7 of 8; alternatively, detects more than 10 seconds but less than the examiner

2 = moderate: graded tuning fork 1–4 of 8; alternatively, detects between 2 and 10 seconds

3 = marked: complete loss of vibration sense

Position Sense

0 = normal

1 = mild: 1–2 incorrect responses, only distal joints affected

2 = moderate: misses many movements of fingers or toes; proximal joints affected

3 = marked: no perception of movement, astasia

* Lhermitte's Sign

0 = negative

1 = positive

(does not contribute to the Sensory FS score)

* Paraesthesiae (tingling)

0 = none

1 = present

(does not contribute to the Sensory FS score)

SENSORY FUNCTIONS

SENSORY EXAMINATION	R	L
Superficial Sensation UE		
Superficial Sensation trunk		
Superficial Sensation LE		
Vibration Sense UE		
Vibration Sense LE		
Position Sense UE		
Position Sense LE		
* Lhermitte's Sign		
* Paraesthesiae UE		
* Paraesthesiae trunk		
* Paraesthesiae LE		

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

0 = normal
1 = mild vibration or figure-writing or temperature decrease only in one or two limbs
2a = mild decrease in touch or pain or position sense and/or moderate decrease in vibration in one or two limbs
2b = mild vibration or figure-writing or temperature decrease alone in three or four limbs
3a = moderate decrease in touch or pain or position sense and/or essentially lost vibration in one or two limbs
3b = mild decrease in touch or pain and/or moderate decrease in all proprioceptive tests in three or four limbs
4a = marked decrease in touch or pain or loss of proprioception, alone or combined, in one or two limbs
4b = moderate decrease in touch or pain and/or severe proprioceptive decrease in more than two limbs
5a = loss (essentially) of sensation in one or two limbs
5b = moderate decrease in touch or pain and/or loss of proprioception for most of the body below the head
6 = sensation essentially lost below the head


 -

 - - 2 0

neurostatus

Definitions

* = optional

Urinary Hesitancy and Retention

- 0 = none
 1 = mild: no major impact on lifestyle
 2 = moderate: urinary retention; frequent urinary tract infections
 3 = severe: requires catheterisation
 4 = loss of function: overflow incontinence

Urinary Urgency and Incontinence

- 0 = none
 1 = mild: no major impact on lifestyle
 2 = moderate: rare incontinence occurring no more than once a week; must wear pads
 3 = severe: frequent incontinence occurring from several times a week to more than once a day; must wear urinal or pads
 4 = loss of function: loss of bladder control

Bladder Catheterisation

- 0 = none
 1 = intermittent self-catheterisation
 2 = constant catheterisation

Bowel Dysfunction

- 0 = none
 1 = mild: no incontinence, no major impact on lifestyle, mild constipation
 2 = moderate: must wear pads or alter lifestyle to be near lavatory
 3 = severe: in need of enemata or manual measures to evacuate bowels
 4 = complete loss of function

* Sexual Dysfunction

- 0 = none
 1 = mild
 2 = moderate
 3 = severe
 4 = loss of function

Note:

When determining the EDSS step, the Bowel and Bladder FS score is converted to a lower score as follows:

Bowel and Bladder FS Score	Converted Bowel and Bladder FS Score
6	5
5	4
4	3
3	3
2	2
1	1

BOWEL and BLADDER FUNCTIONS

BOWEL and BLADDER FUNCTIONS	
Urinary Hesitancy and Retention	
Urinary Urgency and Incontinence	
Bladder Catheterisation	
Bowel Dysfunction	
* Sexual Dysfunction	

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

0 = normal
1 = mild urinary hesitancy, urgency and/or constipation
2 = moderate urinary hesitancy and/or urgency and/or rare urinary incontinence and/or severe constipation
3 = frequent urinary incontinence or intermittent self-catheterisation; needs enemata or manual measures to evacuate bowels
4 = in need of almost constant catheterisation
5 = loss of bladder or bowel function; external or indwelling catheter
6 = loss of bowel and bladder function


 -

 - - 2 0

neurostatus

Definitions

Depression and Euphoria

0 = none

1 = present

Patient complains of depression or is considered depressed or euphoric by the investigator or significant other.

Decrease in Mentation

0 = none

1 = signs only: not apparent to patient and/or significant other
 2 = mild: patient and/or significant other report mild changes in mentation. Examples include: impaired ability to follow a rapid course of association and in surveying complex matters; impaired judgement in certain demanding situations; capable of handling routine daily activities, but unable to tolerate additional stressors; intermittently symptomatic even to normal levels of stress; reduced performance; tendency toward negligence due to obliviousness or fatigue.

3 = moderate: definite abnormalities on brief mental status testing, but still oriented to person, place and time

4 = marked: not oriented in one or two spheres (person, place or time), marked effect on lifestyle

5 = dementia, confusion and/or complete disorientation

*Fatigue

0 = none

1 = mild: does not usually interfere with daily activities

2 = moderate: interferes, but does not limit daily activities for more than 50 %

3 = severe: significant limitation in daily activities (> 50% reduction)

*Because fatigue is difficult to evaluate objectively, in some studies it does not contribute to the Cerebral FS score or EDSS step. Please adhere to the study's specific instructions.

Note:

The presence of depression and/or euphoria alone results in a Cerebral FS score of 1a, but does not affect the EDSS step. However, a Cerebral FS score of 1b due to mild fatigue and/or signs only decrease in mentation contributes to the determination of the EDSS step.

CEREBRAL FUNCTIONS

MENTAL STATUS EXAMINATION	
Depression	
Euphoria	
Decrease in Mentation	
*Fatigue	

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	
0 = normal	
1a = mood alteration (depression and/or euphoria) alone (does not affect EDSS step)	
1b = mild fatigue; signs only decrease in mentation	
2 = mild decrease in mentation; moderate or severe fatigue	
3 = moderate decrease in mentation	
4 = marked decrease in mentation	
5 = dementia	



				-				
--	--	--	--	---	--	--	--	--

--	--	--

						-							-	2	0		
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	---	---	---	--	--

neurostatus

Definitions

Observe the patient walking unassisted for a minimum distance of 500 meters, if possible. If the patient walks with assistance, observe the patient walking with the assistive device for a minimum distance of 130 meters, if possible.

If a patient walks without assistance and the walking range determines the EDSS step, please note that the definitions mark the lower limit for each step. For example, if a patient is able to walk 280 meters without aid or rest, the EDSS step is still 5.0. An EDSS step of 4.5 is defined by an unassisted walking distance of ≥ 300 meters (but < 500 meters).

The definitions of EDSS steps 6.0 and 6.5 include both a description of the type of assistance required when walking and the walking range. In general, the type of assistance required (unilateral vs. bilateral) overrules the walking range when determining the EDSS step.

However, the following exceptions apply:

1. If a patient is able to walk considerably longer than 100 meters (> 120 meters) with two sticks, crutches or braces, the EDSS step is 6.0.
2. If a patient needs two sticks, crutches or braces to walk between 10 and 120 meters, the EDSS step is 6.5.
3. If a patient is able to walk more than 50 meters with one stick, crutch or brace, the EDSS step is 6.0.
4. If a patient cannot walk more than 50 meters with one stick, crutch or brace, the EDSS step is 6.5.

Please note:

1. Assistance by another person (as opposed to one stick, crutch or brace) is equivalent to bilateral assistance.
2. The use of an ankle foot orthotic device, without any other type of assistive device, is not considered unilateral assistance.

^{1,2} When determining the EDSS step, the Visual FS and Bowel and Bladder FS scores are converted to a lower score as follows:

Visual FS Score	Converted Visual FS Score	Bowel/Bladder FS Score	Converted Bowel/Bladder FS Score
6	4	6	5
5	3	5	4
4	3	4	3
3	2	3	3
2	2	2	2
1	1	1	1

³ Please enter both the actual and converted scores.

AMBULATION

Walking range as reported (without help or sticks)

	meters
in	min

Distance able to walk without rest or assistance

<input type="checkbox"/>	≥ 100 meters, but < 200 meters
<input type="checkbox"/>	≥ 200 meters, but < 300 meters
<input type="checkbox"/>	≥ 300 meters, but < 500 meters
<input type="checkbox"/>	≥ 500 meters, but not unrestricted
<input type="checkbox"/>	Unrestricted

Actual walking distance without rest or assistance

(observe for a minimum distance of 500 meters, if possible)

	meters
--	--------

Requires constant assistance to walk 100 meters

(observe for a minimum distance of 130 meters, if possible)

Unilateral assistance	meters
<input type="checkbox"/>	Cane/crutch
<input type="checkbox"/>	Other
Bilateral assistance	meters
<input type="checkbox"/>	Canes/crutches
<input type="checkbox"/>	Other
Assistance by another person	meters

SYNOPSIS OF FS SCORES

	Visual ^{1,3}
	Brainstem
	Pyramidal
	Cerebellar
	Sensory
	Bowel and Bladder ^{2,3}
	Cerebral

Eidesstattliche Versicherung

Hartl, Christina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Saisonale Variabilität von Vitamin D-Serumspiegeln und Assoziation mit dem
Erkrankungsverlauf und der klinischen Krankheitsaktivität bei Patienten
mit Multipler Sklerose.**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 18.10.2018

Ort, Datum

Christina Hartl

Unterschrift Doktorandin